larevuedupraticien

314, Bureaux de la Colline,
92213 Saint-Cloud Cedex
Tél. : 01 55 62 68 00 Fax : 01 55 62 68 12
revprat@gmsante.fr
www.larevuedupraticien.fr

larevuedupraticien®
est une publication de **GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS**
Principal actionnaire : ATMED SAS
www.globalmediasante.fr

GMSANTÉ Global Média Santé

Capital de 4 289 852 €
Durée de 99 ans à compter du 30.03.99
ISSN : 0035-2640 - Dépôt légal à parution
N° de commission paritaire : 0217 T 81658

IMPRESSION : SIEP, 77590 Bois-le-Roi

ABONNEMENTS
Abonnement France 1 an : 180 €
CCP Paris 202 A (Global Média Santé SAS)
Tél. : 01 55 62 69 75 ; 01 55 62 69 41
Fax : 01 55 62 69 56 abo@gmsante.fr



Jean Deleuze
Rédacteur en chef

Sortir du tabac

Dans la lutte contre le tabagisme, deux épisodes importants viennent de se jouer : l'Irlande et le Royaume-Uni ont adopté, il y a deux mois, le paquet de cigarettes neutre, et il y a quelques jours plusieurs cigarettiers ont été condamnés à verser la somme énorme de plus de 11 milliards d'euros de dommages et intérêts à des victimes québécoises du tabac regroupées en deux collectifs. Le premier réunit près de 100 000 personnes ayant un cancer du poumon ou de la gorge ou un emphysème, le second rassemble 1 million de personnes dépendantes du tabac. Les attendus du jugement sont extrêmement sévères pour les industriels qui, bien entendu, font appel et tentent de dégager leur responsabilité en prétextant que les consommateurs étaient au courant des risques. Argument éculé qui évacue le fait que le tabagisme résulte d'une addiction puissante à la nicotine obtenue par divers subterfuges et manipulations chez les adolescents et les jeunes adultes et entretenue le plus longtemps possible.

En France, c'est au sein même du Parlement que la bataille fait rage. Malgré l'offensive d'un puissant lobby de parlementaires de droite comme de gauche, agissant sans état d'âme dans l'intérêt des industriels du tabac et des buralistes, les députés ont finalement adopté, dans le cadre de la loi santé, d'une part le paquet neutre, d'autre part le principe d'actions de groupe dans le domaine de la santé (les victimes du tabac pourront-elles utiliser cette procédure ?). La loi doit être maintenant discutée à la rentrée au Sénat et il est probable que le même lobby fera tout son possible pour combattre de telles dispositions…

Pour sortir du tabac, le levier le plus efficace est l'action sur le prix. Le triplement du prix des cigarettes entre 1991 et 2004 avait eu un effet spectaculaire. Mais sous les présidences Sarkozy et Hollande (les cigarettiers peuvent les remercier) le prix du tabac a très peu augmenté, ce qui a entraîné une nouvelle augmentation du nombre des fumeurs. Du paquet neutre on attend surtout qu'il participe au déconditionnement des plus jeunes vis-à-vis du tabagisme. C'est ce qui semble se passer en Australie où, depuis son introduction en 2012, on a constaté un recul de l'âge de la première cigarette (15,4 ans en 2010 contre 15,9 ans en 2013) et une augmentation de la proportion de jeunes de 18-24 ans n'ayant jamais fumé (72 % en 2010 contre 77 % en 2013).[1] Des résultats à rapprocher de ceux de l'enquête Paris sans tabac 2015 qui montrent chez les jeunes Parisiens une baisse significative du tabagisme quotidien et occasionnel chez les 12-15 ans et du nombre de fumeurs réguliers chez les 16-19 ans.[2] Visiblement, le tabagisme commence à être moins attractif pour les jeunes, raison de plus pour favoriser cette évolution en adoptant le paquet neutre et en augmentant le prix des cigarettes. La « dé-normalisation » de la consommation de tabac, pour reprendre l'expression de David Saint-Marc, de la Ligue contre le cancer, doit être le principe qui doit guider pour mettre fin à cet immense gâchis que la cupidité humaine a favorisé. •

1. Gallopel-Morvan K. « Le paquet neutre : quelle efficacité dans la lutte contre le tabagisme ? » sur le site du CNCT : www.cnct.fr

2. Premiers résultats de l'enquête Paris sans tabac 2015 sur le site de l'Académie de Paris : www.ac-paris.fr

Voir aussi p. 750 l'article « L'usage des cigarettes électroniques doit être soigneusement encadré » (Martinet Y, Wirth N, Béguinot E, Diethelm P).



Numéro 6 ■ Juin 2015

larevuedupraticien

www.larevuedupraticien.fr

En couverture : *Terre cuite avec amande anatomique sur l'abdomen ouvrant sur l'intérieur du corps humain. Italie centrale (323-331 av. J.-C).*
Photo : © RMN-Grand Palais (musée du Louvre) / Stéphane Maréchalle.

Le plus souvent les ex-voto offerts aux dieux dans l'espoir ou en remerciement d'une guérison ne reproduisent que l'organe ou la partie du corps malade. Celui-ci, beaucoup plus rare, d'une vingtaine de centimètres de hauteur, a été fabriqué dans le centre de l'Italie à la période hellénistique. Il a la particularité de dévoiler les organes intérieurs de l'abdomen grâce à une « amande anatomique » située au niveau de la région ombilicale de la petite statue. À la différence des premiers, produits en série, cet ex-voto a peut-être fait l'objet d'une commande particulière.

CONTENTS

OPENERS

MONOGRAPH

COLORECTAL CANCER

En ligne sur **www.larevuedupraticien.fr**

 Documents, rapports  Audio  Vidéo  Images

OUVERTURES

MONOGRAPHIE — CANCER COLORECTAL

*Conseiller scientifique : **Pr Côme Lepage,** Registre bourguignon des cancers digestifs, Inserm U866, université de Bourgogne, CHU de Dijon, 21079 Dijon Cedex, France.*



DOSSIER HYPERTENSIONS ARTÉRIELLES SECONDAIRES

*Dossier élaboré avec les conseils scientifiques du **Pr Pierre-François Plouin,** unité d'hypertension artérielle, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, université Paris-Descartes, 75908 Paris Cedex 15, France.*

RÉFÉRENCES UNIVERSITAIRES

DOSSIER
SECONDARY HYPERTENSION

MEDICAL TEACHING

Pour vous connecter dès aujourd'hui sur www.larevuedupraticien.fr

Inscrivez-vous directement sur **www.larevuedupraticien.fr** en précisant votre numéro d'abonné indiqué sur le film de votre revue ou sur votre facture acquittée.

La Revue du Praticien est indexée dans Medline





Agissez pour le recyclage des papiers avec Global Média Santé et Ecofolio.

Ce numéro est assemblé avec un encart de librairie « Duo alcool et médecine générale et initiation à la recherche » et un encart « ECN »

Commentaire d'experts : à propos d'un avis de la commission de la transparence

TACROLIMUS DANS LA DERMATITE ATOPIQUE : le déremboursement se trompe d'indication…

Sébastien Barbarot*, Franck Boralevi**

* Unité fonctionnelle de dermatologie pédiatrique, École de l'atopie, service de dermatologie, CHU de Nantes, Nantes, France
** Unité de dermatologie pédiatrique, hôpital Pellegrin-Enfants, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
sebastien.barbarot@chu-nantes.fr

Cet avis de la commission de la Transparence de la HAS consacré au tacrolimus (Protopic), immunosuppresseur sous forme topique indiqué dans la dermatite atopique, pose problème aux cliniciens et aux patients.

Aujourd'hui, les stratégies de prise en charge de la dermatite atopique se concentrent sur deux objectifs primordiaux : traiter efficacement les poussées (traitement d'attaque) et prévenir ou retarder les récurrences (traitement d'entretien ou de maintenance).

Le traitement des poussées de dermatite atopique modérées à sévères repose en première intention sur la corticothérapie locale, généralement appliquée sur les lésions une fois par jour jusqu'à amélioration.[1] Ce traitement a un rapport bénéfice-risque largement positif chez l'enfant et l'adulte, mais il est sous-utilisé et mal utilisé en France. Cela est en partie dû à la fréquente crainte des parents et des patients (et parfois des soignants) d'utiliser ce traitement (corticophobie). Malgré les données de l'autorisation de mise sur le marché, en pratique clinique l'utilisation du tacrolimus topique en traitement des poussées sévères ne répondant pas à la corticothérapie locale n'est pas une stratégie thérapeutique habituelle. En raison, d'une part de la non-supériorité du tacrolimus topique dans cette indication par rapport aux corticoïdes locaux,[2] d'autre part de la mauvaise tolérance immédiate locale du tacrolimus pendant une poussée sévère, et enfin parce que la résistance à une corticothérapie locale bien conduite en traitement d'attaque est finalement exceptionnelle. Étonnamment, c'est pourtant la seule indication donnant droit aujourd'hui au remboursement en France.

Le traitement d'entretien consiste le plus souvent à appliquer le traitement (corticothérapie locale ou tacrolimus topique) 2 à 3 fois par semaine sur les zones habituellement touchées pendant plusieurs mois. Cette stratégie thérapeutique, plébiscitée par de nombreux patients, a été favorablement évaluée au cours des dernières années en termes d'efficacité *versus* placebo et de tolérance à moyen terme.[3] En pratique, le tacrolimus topique est surtout utilisé selon cette stratégie qui s'adresse à des patients atteints de formes chroniques sévères de l'enfant et de l'adulte. Ces patients sont relativement peu nombreux mais posent des problèmes de prise en charge majeurs. En effet, la corticothérapie locale est souvent utilisée chez eux de manière quasi continue, et le tacrolimus topique est une alternative efficace et bien tolérée dans certaines localisations à risque d'effets secondaires des corticoïdes locaux comme le visage et le cou chez l'adulte,[4] les grands plis, ou la face interne des cuisses chez l'adolescent. Il est vrai que la corticothérapie locale est, elle aussi, efficace en traitement d'entretien et que nous ne disposons pas d'étude comparant l'efficacité des corticoïdes locaux et du tacrolimus topique dans cette stratégie. Mais est-ce une raison suffisante pour ne pas rembourser ce traitement dans cette indication qui, en réalité, est la plus utile ?

Ainsi, la décision de restreindre le remboursement au traitement des poussées sévères de dermatite atopique chez l'adulte et de ne pas rembourser l'indication du traitement d'entretien nous semble déconnectée de la pratique des prescripteurs et des recommandations actuelles.[5, 6] Même utilisée de façon optimale, la corticothérapie locale ne règle pas tous les problèmes et ne saurait être la seule option thérapeutique disponible en France avant le recours aux traitements immunosuppresseurs systémiques ou à la photothérapie.

Dès la commercialisation du tacrolimus aux États-Unis en 2000 et en Europe en 2002, la question de la tolérance à long terme du tacrolimus topique a inquiété à juste titre la communauté médicale et les patients car il s'agit d'un immunosuppresseur qui, administré *per os*, peut entraîner des effets indésirables graves. Si des données de tolérance à long terme inquiétantes étaient disponibles à l'avenir, il nous semblerait légitime de ne plus autoriser l'utilisation du tacrolimus topique (et non d'en retreindre le remboursement) ; mais, à notre connaissance, les données publiées actuelles concernant sa tolérance à long

terme ne font état d'aucune relation de causalité entre l'utilisation de ce traitement et la survenue de cancers cutanés ou de lymphomes.[7]

En conclusion, cette décision conduit, en pratique, à priver un groupe de patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère chronique du seul traitement topique permettant une alternative aux corticoïdes locaux. Cela ne nous paraît pas relever d'une avancée dans la prise en charge des patients mais plutôt d'un recul.

S. Barbarot déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Astellas.
F. Boralevi déclare avoir été invité à un congrès en 2012 par Astellas.

RÉFÉRENCES

1. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. New Engl J Med 2005;352:2314-24.
2. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005;330:516.
3. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2011;164:415-28.
4. Doss N, Reitamo S, Dubertret L, et al. Superiority of tacrolimus 0.1% ointment compared with fluticasone 0.005% in adults with moderate to severe atopic dermatitis of the face: results from a randomized, double-blind trial. Br J Dermatol 2009;161:427-34.
5. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32.
6. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1045-60.
7. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1111-6, 116 e1-13.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Dermatologie
Mise au point
Novembre 2013

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PROTOPIC (tacrolimus), immunosuppresseur en topique

Dans la dermatite atopique, avis défavorable au remboursement :
– avant 16 ans, quelle que soit la gravité des poussées ;
– à partir de 16 ans, dans les poussées modérées ;
– chez l'enfant et l'adulte, en traitement d'entretien

Intérêt clinique faible, à partir de 16 ans,
dans les poussées sévères en échec aux dermocorticoïdes

L'essentiel

- PROTOPIC a l'AMM dans la dermatite atopique modérée à sévère :
  – dans le traitement des poussées chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate aux traitements conventionnels, notamment les dermocorticoïdes, et chez l'enfant (de 2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes ;
  – en traitement d'entretien en cas d'exacerbations très fréquentes (≥ 4/an), chez des patients qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade (2 fois par jour pendant 6 semaines au maximum).
- Du fait des données d'efficacité et de tolérance, PROTOPIC n'a plus d'intérêt clinique chez l'enfant ou en traitement d'entretien.
- Il peut être utilisé chez l'adolescent de 16 ans ou plus et chez l'adulte, en ca de dermatite atopique sévère après échec d'un traitement par corticoïdes bien utilisés.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de la dermatite atopique comprend le traitement des poussées et sur la prévention des récidives.
- Les dermocorticoïdes constituent le traitement symptomatique de référence.
  En cas de non réponse aux dermocorticoïdes, la cause doit en être recherchée, telle qu'une mauvaise observance, une mauvaise qualité d'application ou une corticophobie. L'éducation thérapeutique peut alors permettre de poursuivre avec succès le traitement par dermocorticoïde.
- En cas d'échec persistant, on peut employer :
  - chez l'enfant, la photothérapie UVA-UVB ou UVB à spectre étroit, qui ne peut être utilisée qu'après avis spécialisé et seulement en cas de poussée sévère à partir de 12 ans (risque mutagène/carcinogène).
  - chez l'adulte, le tacrolimus dans les poussées sévères réfractaires aux corticoïdes et peu étendues. La photothérapie et la ciclosporine sont réservées aux formes sévères et étendues.
- La prévention des récidives repose sur l'application régulière d'émollients, les mesures d'hygiène, la suppression des facteurs irritant la peau et des facteurs allergiques, et l'éducation thérapeutique. Cette prévention peut faire appel également aux dermocorticoïdes locaux en traitement intermittent (2 applications par semaine).
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique
  PROTOPIC peut être proposé en deuxième intention dans les poussées sévères peu étendues de dermatite atopique, principalement du visage et du cou, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux dermocorticoïdes.
  Il n'a de place ni dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant jusqu'à 16 ans quelle qu'en soit sa gravité, ni dans le traitement des poussées, ni en prévention des récidives.

Données cliniques

- Trois études observationnelles ont évalué le risque carcinogène sur de larges cohortes de patients. Leur suivi de 2,6 ans au maximum et les nombreux facteurs de confusion rendent leur interprétation difficile.
  – Dans une première étude, l'incidence des cancers, en particulier des lymphomes cutanés à cellule T, des mélanomes et des carcinomes cutanés a été plus élevée chez les patients atteints de dermatite atopique. Toutefois, le lien potentiel avec l'exposition au tacrolimus n'a pas été analysé.
  – Dans une deuxième étude sur une cohorte de patients atteints de dermatite atopique, dont 31 % d'enfants, le risque de lymphome n'a pas été augmenté chez les patients exposés au tacrolimus par rapport à ceux atteints de dermatite atopique et non traités.
  – Dans une troisième étude chez 953 064 patients traités pour une dermatite atopique ou un eczéma, dont 4 % (n = 38 682) par inhibiteur de la calcineurine topique, le risque de lymphome T a été plus important chez les patients exposés au tacrolimus topique que chez les patients non exposés (HR 3,1 ; IC 95 % = [1,4 ; 6,9]).
- Les données de pharmacovigilance n'ont pas permis d'établir un lien de causalité entre le développement de cancers et une exposition au tacrolimus, en raison d'un recul insuffisant et de facteurs de confusion.

Intérêt du médicament

- Dans le traitement des poussées de dermatite atopique, le service médical rendu* est insuffisant :
  – chez l'enfant de 2 ans et plus quelle que soit la gravité,
  – chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus dans les formes modérées.
- En traitement d'entretien, le service médical rendu est insuffisant quel que soit l'âge et la gravité.
  Dans ces cas, avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.
- Dans le traitement des formes sévères en échec aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus, le service médical rendu est faible.
  Et dans ce cas, avis favorable au maintien du remboursement.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la commission de la transparence du 20 novembre 2013 (CT-12607), disponible sur www.has-sante.fr

L'USAGE DES CIGARETTES ÉLECTRONIQUES DOIT ÊTRE SOIGNEUSEMENT ENCADRÉ

Le succès des cigarettes électroniques permettra-t-il à un nombre significatif de fumeurs de cesser leur intoxication et, à l'heure où l'industrie du tabac s'investit massivement dans ce marché, ne risque-t-il pas de favoriser chez les plus jeunes l'addiction à la nicotine et l'entrée dans le tabagisme ?

Yves Martinet*,, Nathalie Wirth*, **, Emmanuelle Béguinot*, Pascal Diethelm*, *****

* Comité national contre le tabagisme (CNCT), 75002 Paris, France
** Unité de coordination de tabacologie, CHU de Nancy, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France
*** OxyRomandie, 1204 Genève, Suisse.
y.martinet@chu-nancy.fr

Les cigarettes électroniques voient leur usage se développer progressivement alors que les ventes de tabac diminuent et celles des substituts nicotiniques stagnent.[1]

Les cigarettes électroniques sont des dispositifs fonctionnant sur piles/batteries (en général rechargeables) permettant à l'usager d'inhaler la vapeur produite par le chauffage d'un liquide. La température de chauffage et la composition de ce liquide sont déterminées soit par le fabricant (pour les dispositifs jetables), soit, le plus souvent, par le consommateur qui peut composer son « mélange » en fonction de ses désirs à partir de nicotine, d'arômes, d'agents de saveur, de colorants… La présence de propylène glycol/glycérol (80/20 %) explique la production d'une vapeur visible dans l'air expiré.

Cet article est précédemment paru en octobre 2014 dans la revue *Science… & pseudo-sciences* (n° 311).

Il est préférable de parler de « cigarettes électroniques » car il existe de nombreux dispositifs et la liste des produits pouvant être « vapotés » à des concentrations variables (avec ajout ou non de nicotine) est potentiellement illimitée. Fin 2014, aucune standardisation des dispositifs et des produits consommés n'existe.

L'industrie du tabac, qui avait initialement négligé ce marché potentiel de la nicotine, fait des efforts considérables pour reprendre la main (en les standardisant) sur les cigarettes électroniques et les produits vapotés (ainsi British American Tobacco commercialise la Vype, Philip Morris la MarkTen). Leur objectif est de maintenir la dépendance des consommateurs à la nicotine le plus longtemps possible.

Étant donné le nombre d'incertitudes au sujet des cigarettes électroniques, il est normal qu'un débat s'instaure ; il est toutefois indispensable pour les pouvoirs publics de réglementer leur usage, principalement du fait que la très grande majorité des vapoteurs consomment de la nicotine qui est actuellement la drogue la plus puissante sur le marché des produits licites et illicites.

Afin de définir une politique cohérente, il est souhaitable d'envisager plusieurs points de vue :
– celui des fumeurs qui veulent arrêter ;
– celui des jeunes qu'il faut protéger contre la dépendance à la nicotine ;
– celui de la population générale.

Les observations scientifiques sont actuellement peu nombreuses ; toutefois, il est possible de faire état de trois expertises collégiales indépendantes réalisées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS),[2] l'*American Heart Association*[3] et l'*European Respiratory Society*.[4]

Quels sont les risques sanitaires liés à l'usage des cigarettes électroniques ?

Les risques liés à la consommation de tabac fumé sont, en grande partie, dus à l'inhalation de la fumée produite par la combustion du produit. Cette combustion n'existe pas avec les cigarettes électroniques.

Toutefois, actuellement, le manque de recul face à l'utilisation des cigarettes électroniques ne permet pas de répondre de façon formelle. De plus, la température de chauffage des produits varie d'un dispositif à l'autre, la variété des produits vapotés est sans limite (ils peuvent être combinés entre eux à des concentrations variables). Enfin, très souvent, la composition exacte des arômes additifs achetés par le vapoteur est inconnue.

Les risques de la nicotine sur la santé de son consommateur sont imparfaitement connus.[5] Si la consommation à long terme des substituts nicotiniques (patchs et formes orales : gommes, inhaler, spray…) aux doses thérapeutiques est sans grand danger pour l'usager, son administration sous la forme de tabac fumé se traduit par une accélération de la fréquence cardiaque avec une élévation de la pression artérielle. Le risque cancérigène de la nicotine a pu être évoqué, toutefois sans preuve formelle à ce jour. Enfin, la nicotine traverse le placenta et peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage nicotinique du bébé à la naissance.[6] Certains usagers utilisent leur cigarette électronique quasiment en continu, et les doses de nicotine administrées peuvent être élevées. Bien sûr, l'usage de la nicotine sous forme de tabac fumé ou par vapotage entraîne l'installation et la poursuite d'une dépendance.

Au total, s'il est très vraisemblable que vapoter soit moins dangereux que fumer, la réduction du risque reste à quantifier.

Pour l'OMS, si « *l'utilisation de ces dispositifs présente un danger grave pour l'adolescent et le fœtus, l'exposition réduite à des substances toxiques que permet l'utilisation d'inhalateurs électroniques de nicotine bien réglementés par des fumeurs adultes réguliers en remplacement complet des cigarettes a des chances d'être moins toxique pour le fumeur que les cigarettes classiques ou que d'autres produits de tabac brûlés. Toutefois, on ignore actuellement l'importance de la réduction de risques* ».[2]

Les cigarettes électroniques peuvent-elles aider à arrêter de fumer ?

Le peu d'études scientifiques publiées méthodologiquement valables, faites à partir de séries de vapoteurs suffisamment importantes avec randomisation et un suivi suffisamment long, ne permet pas actuellement d'évaluer et de quantifier un éventuel effet sur la diminution de la consommation de tabac. Évidemment, des observations individuelles d'arrêt du tabac avec l'utilisation des cigarettes électroniques existent, de même que des observations d'échec après recours au vapotage.

Pour l'OMS, « *les données scientifiques sur l'efficacité des inhalateurs électroniques de nicotine comme méthode de sevrage tabagique sont limitées et ne permettent pas de tirer des conclusions.* […] *Aucune cigarette électronique de nicotine n'a encore été évaluée et approuvée par un organisme public en tant qu'aide au sevrage tabagique* ».[2]

Est-il efficace pour la santé de vapoter pour fumer moins ?

Actuellement, la majorité des vapoteurs sont en fait des « vapo-fumeurs » : c'est-à-dire des fumeurs qui réduisent leur nombre de cigarettes fumées par jour tout en vapotant, espérant ainsi réduire les risques pour leur santé liés à la fumée de cigarettes.

Malheureusement, vapoter tout en réduisant le nombre de cigarettes fumées dans l'objectif de réduire les risques liés au tabagisme est peu efficace ; de nombreuses études sur des dizaines de milliers de fumeurs suivis sur des dizaines d'années montrent que réduire durablement sa consommation de tabac fumé (ce qui est très difficile) ne réduit pas significativement les risques pour la santé du fumeur.[7, 8] En effet, d'une part, le fumeur modifie la façon dont il fume en fonction du nombre de cigarettes fumées (c'est le phénomène de compensation avec recours à des bouffées plus profondes, plus nombreuses, plus longues…), ce qui se traduit par une réduction modeste de la quantité de produits toxiques inhalés. D'autre part, le risque cardiovasculaire est déjà important pour la consommation de quelques cigarettes,[9] et les risques de cancer augmentent plus en fonction du nombre d'années de tabagisme que du nombre de cigarettes fumées.[10] La méconnaissance par les vapo-fumeurs de cette « fausse sécurité » liée à la réduction du nombre de cigarettes fumées permet à l'industrie du tabac de continuer, tout en vendant des cigarettes électroniques, de maintenir les fumeurs dans leur consommation de tabac fumé.

L'OMS conclut que, « *comme il est probable que la durée du tabagisme joue un rôle plus important que son intensité dans les conséquences nocives qu'il a sur la santé, le double usage aura bien moins d'effets bénéfiques sur la survie en général que le sevrage tabagique complet* ».[2]

Faut-il interdire la vente des cigarettes électroniques aux mineurs ?

L'interdiction de vente aux mineurs des cigarettes électroniques votée par le Parlement français en juin 2013[11] est parfaitement justifiée, la nicotine étant une drogue puissante. La crainte du législateur est que les jeunes adolescents s'initient à la consommation de nicotine et y deviennent dépendants par l'usage des cigarettes électroniques, puis passent tôt ou tard à celle de tabac fumé. Le recul est actuellement insuffisant pour savoir si cette crainte est fondée ou non.

La publicité pour les cigarettes électroniques doit-elle être encadrée ?

Le marketing de la cigarette électronique a évolué rapidement au cours des dernières années. Initialement, il était orienté vers les fumeurs en préconisant

une possible réduction de risques. Maintenant, à la suite en particulier de la reprise progressive du marché par l'industrie du tabac, il est de plus en plus ciblé vers les jeunes afin de les amener à consommer de la nicotine. Aussi, les stratégies et techniques sont-elles désormais très proches de celles utilisées précédemment pour les produits du tabac.[12]

L'industrie du tabac réintroduit pour les cigarettes électroniques toute l'iconographie « glamour » qui a été associée à l'usage de la cigarette et assure le développement de nouveaux produits dont l'aspect est quasi identique à celui de la cigarette traditionnelle (les « cigalikes ») [*v. infra*].

Les mesures du Programme national de réduction du tabagisme (PNRT) annoncées par la ministre Marisol Touraine[13] prévoient « *d'encadrer la publicité pour les cigarettes électroniques qui sera définitivement interdite le 20 mai 2016 sauf sur les lieux de vente et dans les publications destinées aux professionnels de la vente du tabac et des cigarettes électroniques* » (circulaire du 25 septembre 2014 relative à l'encadrement de la publicité des dispositifs électroniques de vapotage).

Doit-on autoriser le vapotage dans les lieux publics ?

Le vapotage passif existe, il se traduit par le passage de nicotine dans le sang de non-fumeurs non vapoteurs présents dans une pièce où se trouvent des vapoteurs. En effet, le vapoteur exhale une vapeur dans laquelle se trouvent de la nicotine, mais aussi, par exemple, des particules ultrafines (PM 2,5). D'un point de vue sanitaire, il est donc souhaitable que l'on ne puisse pas vapoter là où il est interdit de fumer.

L'interdiction de fumer dans les lieux publics avait eu pour objet de protéger contre le tabagisme passif, mais aussi de « dénormaliser » la consommation de tabac en faisant comprendre que la consommation de tabac n'est pas un comportement banal, dans la mesure où elle tue un de ses consommateurs fidèles sur deux.[14] Ce retour en grâce affiché dans les lieux publics de la dépendance à la nicotine par le biais des cigarettes électroniques va redonner un droit de cité à cette dépendance.

En France, selon le PNRT[13] et « *conformément à l'avis du Conseil d'État du 17 octobre 2013, la cigarette électronique sera interdite dans les établissements accueillant des mineurs (les écoles, par exemple), dans tous les moyens de transport collectif, et dans tous les espaces clos collectifs de travail* ». À ce sujet, rappelons que les cafés, hôtels, restaurants et discothèques sont des endroits clos collectifs de travail, compte tenu du nombre d'employés qui y travaillent.

Quel est le statut souhaitable de la cigarette électronique ?

La situation actuelle étant encore incertaine, qu'il s'agisse de la vente des dispositifs ou des produits consommés, aucun statut ni réglementation spécifique n'existe concernant leur vente en dehors des réglementations habituelles pour tous les produits de consommation humaine (en dehors de la concentration de nicotine qui ne doit pas dépasser 19,9 mg/mL).

Les opinions sont multiples et s'opposent en l'absence de connaissances rigoureuses concernant un produit dont l'usage peut être envisagé comme :
– souhaitable par les fumeurs qui ont arrêté de fumer ;
– non efficace pour la santé des vapo-fumeurs qui continuent à fumer ;
– non souhaitable par les enfants afin de les prévenir d'entrer dans la dépendance à la nicotine.

Les buralistes souhaitent vendre les cigarettes électroniques. Toutefois, il ne s'agit pas de tabac à proprement parler, et leur respect médiocre de la législation au cours des années (en particulier pour appliquer l'interdiction de vente aux moins de 18 ans, et la législation sur la publicité sur les lieux de vente) devrait justifier qu'on ne leur confie pas la vente de la nicotine.

La vente exclusive en pharmacie de la nicotine par des professionnels responsables pourrait être envisagée : ils peuvent donner des conseils sanitaires éclairés pour arrêter de fumer, et sont habitués à vendre des produits toxiques pour la santé (dont certains pour traiter des addictions tels que des dérivés morphiniques…).

Commercialisation de produits du tabac chauffés

L'industrie du tabac ouvre actuellement un troisième marché de la nicotine addictive : il s'agit du tabac chauffé. Japan Tobacco International a ouvert le feu avec la Ploom, dont le dispositif rappelle celui d'une cigarette électronique dans sa forme et son fonctionnement, sauf que la vapeur inhalée ne provient pas d'un liquide chauffé mais du chauffage de dosettes de tabac spécialement fabriquées à cet effet avec des goûts variés : pêche, menthe, cannelle…

Philip Morris emboîte le pas avec le lancement récent en Italie des Marlboro HeatSticks qui correspondent à des mini-cigarettes de tabac avec filtre, plus courtes que les cigarettes traditionnelles, qui sont insérées dans un appareil qui chauffe le tabac et permet l'inhalation de la vapeur produite.

À ce jour, aucune information ne circule sur le type de tabac utilisé, les additifs et ajouts, la composition de la vapeur de ces nouveaux produits du tabac.

Conclusion

Le succès actuel des cigarettes électroniques auprès des fumeurs est lié au souhait de la grande majorité d'entre eux d'arrêter de fumer et aussi au coût plus faible de son usage par rapport à celui du tabac fumé. Malheureusement, beaucoup de fumeurs qui vapotent deviennent des vapo-fumeurs et non des ex-fumeurs.

La crainte d'une entrée massive des jeunes en addiction à la nicotine par le

biais de l'usage de la cigarette électronique sera, ou non, confirmée dans les prochaines années.

Les pouvoirs publics doivent prendre des décisions difficiles pour encadrer cet usage, en l'absence de données scientifiques formelles.

L'industrie du tabac récupère progressivement le marché des cigarettes électroniques et brouille un peu plus les cartes en commercialisant de nouveaux produits du tabac qui sont chauffés, et non plus brûlés.•

Les auteurs remercient Mmes Anna Spinosa pour la réalisation bibliographique et Chantal Sivry pour la frappe de ce texte.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Lermenier-Jeannet A.** Le tabac en France: un bilan des années 2004-2014. Tendances n° 92, OFDT, 6 p. Mai 2014 http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxalu5.pdf
2. **Organisation mondiale de la santé.** Inhalateurs électroniques de nicotine. Conférence des parties à la convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac. Sixième session, Moscou, 13-18 octobre 2014: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10-fr.pdf
3. **Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, et al.** Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2014;130:1418-36.
4. **Blasi F, Ward B.** Electronic nicotine delivery systems (ENDS): the beginning of the end or the end of the beginning? Eur Respir J 2014;44:585-8.
5. **Martinet Y, Bohadana A (Eds).** Le tabagisme. Paris: Masson, 2004.
6. **Espy KA, Fang H, Johnson C, Stopp C, Wiebe SA.** Prenatal tobacco exposure: developmental outcomes in the neonatal period. Dev Psychol 2011;47:153-6.
7. **Hart C, Gruer L, Bauld L.** Does smoking reduction in midlife reduce mortality risk? Results of 2 long-term prospective cohort studies of men and women in Scotland. Am J Epidemiol 2013;178:770-9.
8. **Bjartveit K, Tverdal A.** Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. Tob Control 2005;14:315-20.
9. **Thomas D.** Tabagisme et maladies cardiovasculaires. Rev Prat 2012;62:339-43.
10. **Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I.** Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male. BMJ 2004;328:1519.
11. **Assemblée nationale.** Projet de loi relatif à la consommation, 13 février 2014. http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/ta/ta0295.pdf
12. **McCarthy M.** E-cigarette companies target youth, US congressional study finds. BMJ 2014;348:g2871.
13. **Programme national de réduction du tabagisme.** Dossier de presse, 25 septembre 2014: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/250914_-_Dossier_de_Presse_-_PNRT_2_.pdf
14. **Hill C.** Épidémiologie du tabagisme. Rev Prat 2012;62:325-9.

MALADIES VASCULAIRES DU FOIE

Ce sont des maladies rares dont la plus fréquente est la thrombose de la veine porte qui joue un rôle important dans la physiopathologie de la cirrhose.

Bertrand Condat
Service d'hépato-gastro-entérologie, hôpital Saint-Camille, 94360 Bry-sur-Marne, France.
b.condat@ch-bry.org

Les maladies vasculaires du foie sont, dans la très grande majorité des cas, dues à des thromboses veineuses. Chez les patients indemnes de cirrhose, en fonction de l'étage de la thrombose, on distingue : 1) la thrombose des veines sus-hépatiques, responsable du très rare syndrome de Budd-Chiari ; 2) les thromboses de la microcirculation intrahépatique, responsables de la veinopathie portale oblitérante (ou sclérose hépatoportale), maladie également très peu fréquente ; 3) et enfin la thrombose de la veine porte, moins exceptionnelle. Ces trois entités sont responsables d'hypertension portale, respectivement par bloc sus-, intra- et sous-hépatique et sont souvent dues à une affection prothrombotique (*v.* tableau). Chez le patient atteint de cirrhose, les phénomènes thrombotiques hépatiques sont courants, contribuant à la physiopathologie de cette maladie fréquente. Nous détaillerons ici, d'une part, la thrombose de la veine porte chez les patients sans cirrhose et, d'autre part, les rapports étroits entre thrombose et cirrhose.

Thrombose de la veine porte chez les patients indemnes de cirrhose

Elle peut être séparée en deux entités, la thrombose aiguë et la thrombose chronique, cette dernière étant diagnostiquée à un stade tardif après la survenue d'un cavernome portal.

Thrombose aiguë de la veine porte

La thrombose peut s'étendre à la veine splénique et aux veines mésentériques et être parfois responsable d'ischémie intestinale si les arcades veineuses mésentériques sont atteintes. À l'inverse, au niveau hépatique, la vasodilatation immédiate de l'artère hépatique explique l'absence d'ischémie hépatique.[1] La thrombose aiguë de la veine porte se manifeste le plus souvent par des douleurs abdominales non spécifiques mais aussi parfois par des

TABLEAU – Affections prothrombotiques en cas de thrombose de la veine porte (TVP) et de syndrome de Budd-Chiari (SBC)

Affections prothrombotiques	Critères du diagnostic	Prévalence	
		TVP	SBC
AFFECTIONS CONGÉNITALES			
Facteur V Leiden	Séquençage de l'ADN Résistance à la protéine C activée	5 %	25 %
Facteur II Leiden	Séquençage de l'ADN	10 %	5 %
Protéine C*, Protéine S* Antithrombine III*	Dosages plasmatiques, Enquête familiale	-	-
AFFECTIONS ACQUISES			
Syndrome myéloprolifératif	Mutation *Jak 2*	30 %	50 %
Syndrome des antiphospholipides	Anticorps anticardiolipide Anticoagulant circulant lupique Anti-ß2-glycoprotéine I	10 %	20 %
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	Déficit CD55, CD59 dans les érythrocytes et granulocytes	0 %	5 %

* Fréquences inconnues et diagnostics difficiles en raison de la diminution de ces facteurs secondaire à la maladie hépatique.

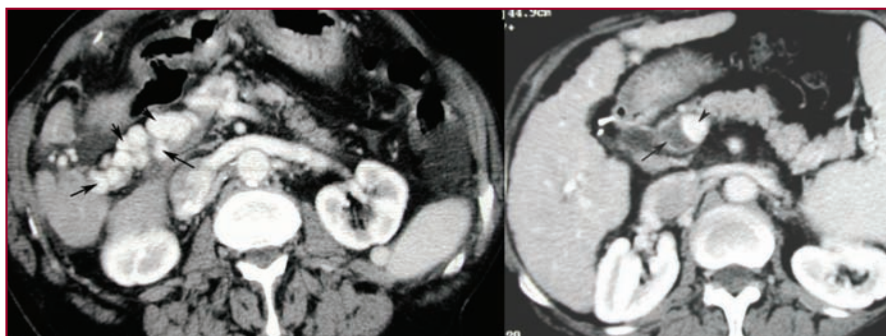


FIGURE **Thrombose ancienne de la veine porte.**
À gauche, chez un patient indemne de cirrhose : la tomodensitométrie à la phase portale montre que la veine porte est remplacée par un réseau de veines collatérales hépatopètes (flèches) : le cavernome portal.
À droite, chez un patient atteint de cirrhose : la tomodensitométrie à la phase portale montre le thrombus sous la forme d'un matériel solide au sein du tronc porte (flèche), le thrombus est partiel au sein d'une veine porte qui reste en partie perméable (tête de flèche).

manifestations liées à un thrombus infecté constitué au contact d'un foyer intra-abdominal (appendicite, sigmoïdite, infections biliaires) : fièvre élevée, frissons, parfois abcès hépatique.[1]
Les techniques d'imagerie abdominale (échographie Doppler, angiographie par résonance magnétique ou angio-tomodensitométrie) mettent en évidence le thrombus et permettent la recherche d'une cause locale abdominale (foyer infectieux, pancréatite, tumeur colique). Qu'une cause locale soit mise en évidence ou non, il est nécessaire de rechercher une affection prothrombotique (*v.* tableau). Le traitement anticoagulant prescrit pendant 3 à 6 mois permet d'obtenir un taux élevé de reperméabilisation.[2, 3]

Thrombose ancienne (cavernome portal)

Quand la thrombose aiguë est passée inaperçue, la veine porte thrombosée, responsable d'une hypertension portale par bloc sous-hépatique, est remplacée par un réseau de veines collatérales hépatopètes facilement repérable par les techniques d'imagerie, formant ainsi le cavernome portal (*v.* figure).
Ce cavernome est souvent découvert de façon fortuite en imagerie ou devant des manifestations d'hypersplénisme (thrombopénie, splénomégalie).[1] La complication la plus fréquente est l'hémorragie digestive due aux ruptures de varices œsophagiennes.[4] Les autres complications sont le risque de récidive de la thrombose dans le territoire splanchnique (infarctus veineux mésentérique par extension de la thrombose aux veines mésentériques) ou dans d'autres territoires quand il existe une affection prothrombotique (phlébites à répétition, embolie pulmonaire, thrombophlébite cérébrale …),[4] et la compression des voies biliaires par les veines du cavernome (la biliopathie portale, très souvent mise en évidence en imagerie mais rarement responsable d'ictére).[5]
En présence d'un cavernome portal, la recherche d'une affection prothrombotique doit être systématique (*v.* tableau). Les syndromes myéloprolifératifs sont les plus fréquents, présents dans un tiers des cas. Les caractéristiques habituelles rencontrées en cas de syndrome myéloprolifératif (thrombocytose, polyglobulie) sont très souvent absentes car masquées par l'hypersplénisme ou la carence martiale.[6] Le diagnostic repose sur la recherche systématique de la mutation de *JAK2*.[7] Le syndrome des antiphospholipides, un facteur V Leiden ou une mutation de la prothrombine sont présents chez 5 à 10 % des patients.[1] Les autres affections prothombotiques sont rarement mises en évidence.
En cas de risque élevé de récidive de thrombose (en cas de syndrome myéloprolifératif par exemple), le traitement anticoagulant au long cours est indiqué car, dans cette situation, le bénéfice du traitement est supérieur au risque hémorragique.[4] Dans tous les cas, la prévention des hémorragies digestives dues à l'hypertension portale par des bêtabloquants et/ou la ligature endoscopique est indispensable si l'endoscopie met en évidence de grosses varices œsophagiennes.[4] Le traitement anticoagulant fait appel aux antagonistes de la vitamine K avec comme but de maintenir l'*international normalized ratio* (INR) entre 2 et 3. Les nouveaux anticoagulants oraux ne peuvent pas être recommandés dans cette indication faute d'étude.

Rapports étroits entre thrombose et cirrhose

Plus la cirrhose est sévère, plus la prévalence de la thrombose de la veine porte cruorique (à distinguer d'un envahissement de la veine par un carcinome hépatocelluaire) est élevée, atteignant un quart des cas sur les foies explantés post-greffe. À l'inverse, la thrombose de la veine porte est très rare au moment du diagnostic d'une cirrhose de classe A du score de Child-Pugh ; chez ces patients, l'incidence de la thrombose de la veine porte est de 10 % après 3 ans de suivi.[7] La survie des patients cirrhotiques est plus courte en cas de thrombose de la veine porte associée. Cependant, le thrombus dans la veine porte (à la différence de ce qui se passe chez les patients sans cirrhose) est la plupart du temps partiel (*v.* figure), donc non obstructif, et disparaît souvent spontanément durant le suivi ;[8] de plus, il n'y a pas d'aggravation de la cirrhose dans les 6 mois qui suivent immédiatement la constitution de la thrombose de la veine porte.[8] La thrombose portale n'est donc qu'un marqueur indirect de la gravité de la cirrhose et non un facteur aggravant par lui-même. L'hypothèse la plus probable est que la thrombose de la veine porte n'est qu'un témoin de phénomènes thrombotiques

plus diffus, qui par eux-mêmes pourraient aggraver la cirrhose. En effet, il a de longue date été constaté que les patients atteints de cirrhose ne sont pas protégés du risque de phlébite malgré un « taux de prothrombine » bas. Il a plus récemment été montré qu'en cas de cirrhose la génération de thrombine est augmentée.[9] Cela s'explique par le fait qu'à côté des diminutions des facteurs II, V, VII et X de la coagulation par défaut de synthèse hépatique, il existe une diminution des inhibiteurs de la coagulation (protéine C notamment) également par défaut de synthèse hépatique, et une augmentation du facteur VIII de la coagulation par défaut de catabolisme plasmatique. Ainsi, la cirrhose peut être considérée à la fois comme une maladie hémorragique (surtout à cause de l'hypertension portale) et comme une maladie thrombotique à cause de l'augmentation de la génération de thrombine.[9] Cette augmentation de la génération de thrombine en cas de cirrhose a de nombreux effets délétères potentiels en favorisant, en plus de la thrombose de la veine porte : 1) l'atteinte de la microcirculation veineuse intrahépatique (quasi constante pour les cirrhoses les plus graves) ; 2) l'atteinte de la microcirculation intestinale (responsable d'endotoxinémie d'origine bactérienne pouvant aggraver la cirrhose) ; 3) la fibrogenèse hépatique en activant les cellules étoilées du foie.

L'importance des liens entre thrombose et cirrhose a été récemment illustrée par les résultats d'une étude randomisée portant sur 70 patients atteints de cirrhose de classe B7 à C10 du score de Child-Pugh, qui a montré qu'un traitement par énoxaparine pendant 1 an prévient la survenue de la thrombose de la veine porte mais aussi, et encore plus, la survenue des complications de la cirrhose.[10] Les résultats de cette étude doivent cependant être confirmés sur un effectif plus vaste.

Conclusion

L'atteinte des vaisseaux du foie est, d'une part, responsable d'un groupe de maladies rares et, d'autre part, joue un rôle important dans la physiopathologie de la plus fréquente des maladies sévères du foie, la cirrhose. •

B. Condat déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Maladies vasculaires du foie

Les maladies vasculaires du foie comportent un groupe de maladies rares ou exceptionnelles : la thrombose de la veine porte, la veinopathie portale oblitérante et le syndrome de Budd-Chiari. Nous détaillons ici la moins rare des trois, la thrombose de la veine porte, dont la complication principale (quand une reperméabilisation n'a pas été obtenue à la phase aiguë) est l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. Cependant, une affection prothrombotique (notamment un syndrome myéloprolifératif) est souvent la cause de la thrombose de la veine porte ; aussi, chez certains patients, une anticoagulation au long cours est nécessaire malgré ce risque hémorragique. En dehors de ces maladies rares, il existe une importante participation vasculaire et thrombotique dans la physiopathologie de la cirrhose, et le traitement anticoagulant pourrait être bénéfique chez certains patients.

SUMMARY Vascular liver diseases

Vascular liver diseases include a group of rare, even exceptional, diseases: portal vein thrombosis, obliterative portal venopathy and Budd-Chiari syndrome. Here we will discuss in detail the least rare, portal vein thrombosis, of which the main complication (when recanalization was not reached during the acute-phase) is esophageal variceal bleeding. However, a prothrombotic condition (including myeloproliferative syndrome) is often the cause of portal vein thrombosis. Thereby, in certain cases, a long-term anticoagulation is necessary despite the bleeding risk. Aside from these rare diseases, vascular and thrombotic involvement participate in the pathophysiology of cirrhosis, and anticoagulant treatment might be beneficial in some patients.

RÉFÉRENCES

1. **Condat B, Valla D.** Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:505-15.
2. **Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D.** Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. Hepatology 2000;32:466-70.
3. **Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al.** Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. Hepatology 2010;51:210-8.
4. **Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al.** Current outcome of portal vein thrombosis in adults : risk and benefit of anticoagulant therapy. Gastroenterology 2001;120:490-7.
5. **Condat B, Vilgrain V, Asselah T, et al.** Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR-cholangiography coupled with MR-portography imaging study. Hepatology 2003;37:1302-8.
6. **Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, et al.** Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. Br J Haematol 2005;129:553-60.
7. **Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al.** The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. Blood 2008;111:4922-9.
8. **Nery F, Chevret S, Condat B, et al.** Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. Hepatology 2015;61:660-7.
9. **Tripodi A, Mannucci PM.** The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 201;365:147-56.
10. **Villa E, Cammà C, Marietta M, et al.** Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2012;143:1253-60.

MALADIE À VIRUS EBOLA

Marc Aletti*, Frédéric Janvier, Hélène Savini***, Nancy Maugey#, Emmanuel Sagui***, Thierry Carmoi##**
* hôpital Percy, Clamart ; ** hôpital Sainte-Anne, Toulon ; *** hôpital Laveran, Marseille ;
frégate multi-mission « Aquitaine », Brest ; ## hôpital du Val-de-Grâce, Paris, France.
Pour le Centre de traitement des soignants atteints d'Ebola (CTS), base aérienne principale de Conakry, Guinée.
dr.carmoi@gmail.com

CE PATIENT DE 26 ANS, agent technique de santé d'origine guinéenne, avait consulté au centre de traitement Ebola (CTE) de Donka (Conakry, Guinée) pour un tableau de myalgies et de polyarthralgies diffuses et intenses évoluant depuis 4 jours, associé à une asthénie intense et une anorexie. Il était apyrétique et l'examen clinique notait une simple injection conjonctivale (*v.* figure). Dans cette zone d'endémie, le diagnostic d'infection par le virus Ebola était évoqué, et une *polymerase chain reaction* (PCR) était demandée. La PCR étant positive, le patient était admis au centre de traitement des soignants (CTS)* de Conakry pour être pris en charge. Ce patient s'était contaminé à l'occasion d'un « enterrement non sécurisé ». Le bilan biologique réalisé au CTS montrait un taux de protéine C-réactive (CRP) à 25 mg/L, une fonction rénale, un ionogramme et un hémogramme normaux ; un taux de créatine phosphokinase supérieur à 5 000 UI/L, d'aspartate aminotransférase (ASAT) 1 020 UI/L, d'alanine aminotransférase (ALAT) 250 UI/L (normale inférieure à 50 UI/L), sans cholestase, et une bilirubine normale ; un taux de D-dimères supérieur à 5 000 ng/mL (normale inférieure à 500 ng/mL). À J13 le patient était guéri après une prise en charge symptomatique et un traitement par favipiravir (étude JIKI).



La présentation de l'infection par le virus Ebola est protéiforme. Les formes graves classiques sont bien connues. Il existe 15 à 30 % de formes apyrétiques.[1] L'injection conjonctivale est un symptôme fréquent, discuté comme étant un critère hémorragique.[1] Un tableau de virose d'allure banale est fréquent dans la première semaine. Une rhabdomyolyse intense associée à une cytolyse en ASAT est habituelle ; une augmentation des D-dimères traduit l'agression de l'endothélium par le virus. Ces anomalies biologiques sont très évocatrices du diagnostic en zone d'endémie, le diagnostic étant confirmé par méthode PCR.

* Du 2 février au 9 avril 2015, 21 patients Ebola confirmés ont été admis au CTS de Conakry, et 6 décès ont été enregistrés.

1. **Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al.** Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. N Engl J Med 2015;372:40-7.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

CHIRURGIE DE L'OBÉSITÉ CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

En France, 700 jeunes de moins de 20 ans, dont 100 mineurs, ont été opérés d'une chirurgie de l'obésité en 2011. L'émergence de cette pratique s'explique par l'apparition de formes sévères d'obésité, l'effet exemplaire de cette chirurgie chez l'adulte et la profusion médiatique dans ce domaine.

Arnaud Basdevant

Service de nutrition, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie, *Institute of Cardiology, Metabolism and Nutrition*, ICAN, Paris, France.
arnaud.basdevant@psl.aphp.fr

Pour et contre

Cette chirurgie (court-circuit gastrique *[gastric bypass]*, gastrectomie longitudinale *[sleeve gastrectomy]* ou anneau gastrique) revient à modifier l'anatomie et la physiologie digestive, autrement dit à créer une « iatrogénicité digestive » dont les effets primaires (qualité de vie, santé) doivent l'emporter durablement sur les effets secondaires. Cette chirurgie ne « guérit » pas, elle améliore de manière souvent remarquable l'état de santé au prix de contraintes et de complications. Le rapport bénéfices-inconvénients est documenté chez l'adulte, alors que les données chez les jeunes sont limitées. D'où la prudence conduisant à réduire drastiquement les indications aux situations d'obésité avec conséquences somatiques, psychosociales majeures, non contrôlées par la médecine.[1] Cette recommandation souligne les « non-indications » générales plus qu'elle n'aide à la décision individualisée, toujours difficile.

Quels sont les arguments en faveur de cette chirurgie ? D'abord des indications indiscutables liées à la gravité clinique. Différentes études indiquent des bénéfices à court et moyen termes comparables chez les jeunes à ceux observés chez l'adulte.[1, 2] Second argument, les progrès (sécurité et qualité) de la chirurgie bariatrique. Alors pourquoi une telle prudence, voire réticence ? L'option chirurgicale pour une maladie largement dépendante des comportements et de l'environnement soulève des interrogations cliniques et éthiques. Quels bénéfices pour quels risques ? Quel processus décisionnel à cet âge ? Répondre à ces questions au niveau individuel n'est pas facile et nécessite un processus lent aux dimensions multiples.[1-3]

Bénéfices et risques

Le champ des bénéfices potentiels est vaste, psychologique (image de soi, vie relationnelle), social (stigmatisation, harcèlement) et somatique (hypoventilation, apnées du sommeil, dégâts articulaires, diabète, hypertension intracrânienne, etc.). Les études à court terme (1-4 ans) concordent sur la perte de poids (diminution moyenne de l'indice de masse corporelle [IMC] de 13,5 kg/m^2), plus importantes après *bypass* et *sleeve* qu'après pose d'anneau. À 1 an, les effets sur les comorbidités concernent notamment les atteintes respiratoires, le diabète, l'insulinorésistance, l'hypertension artérielle, les dystrophies ovariennes, surtout après *bypass*. On ne dispose pas de données sur le long terme. La qualité de vie s'améliore.[2]

Quels risques ? En dehors d'une publication, il n'est pas rapporté de décès postopératoires mais on peut s'interroger sur la qualité du recueil de données.[3] Différents cas cliniques alertent sur la mortalité opératoire en cas d'obésités monogéniques. Les complications postopératoires sont celles observées chez l'adulte : après *bypass*, dénutrition, hernie interne, sténose, ulcère ; avec l'anneau gastrique, dilatation, glissement (chez l'adulte ces ennuis peuvent survenir des années après l'intervention). Pour conclure, une méta-analyse récente sur 637 jeunes opérés (5-23 ans) souligne le manque de consistance des études sur les bénéfices et complications chez l'enfant dû à l'absence de collecte prospective systématique et exhaustive.[2]

Parcours de soins initial

La décision est donc délicate. Elle exige une approche multifocale, un accompagnement pendant une « préparation » de plusieurs mois. Chaque situation doit être appréciée dans sa singularité, en se gardant d'une posture de type *check-list* découpant l'analyse clinique de la personne en items standardisés, dérive trop fréquente d'une médecine normative. Ici doit régner le « sur-mesure ». La demande est souvent exigeante *(« je ne peux pas attendre »)*, ailleurs impulsive, « magique », ou répond avant tout à l'inquiétude de l'entourage (*« je veux lui épargner ce que j'ai vécu, ma vie a été un calvaire »*). Permettre au jeune de clarifier sa demande personnelle est une priorité, d'où l'importance des psychologues et (pédo)psychiatres. Si les difficultés psychologiques ont un rôle premier dans la genèse de l'obésité, une prise en charge préalable est indiquée car elles ne seront pas améliorées par la chirurgie ; si les difficultés sont avant tout liées au retentissement psychosocial, on peut espérer leur atténuation par la perte de poids. De même pour les troubles du comportement alimentaire. Dépendances et toxicomanies contre-indiquent la chirurgie. L'intervention des assistants de service social est importante car le contexte socio-économique détermine l'accès durable aux soins (non-remboursement de certains dosages et des vitamines, dépassements d'honoraires).

Un bilan éducatif est indispensable. Le bilan somatique situe l'importance objective de l'obésité, ses conséquences, le statut endocrinien (croissance et puberté) et recherche une obésité « syndromique » génétique ou secondaire. Le bilan nutritionnel est réalisé par un nutritionniste et un diététicien. Enfin, il faut s'assurer que toutes les options médicales (nutritionnelle, comportementale, psychologique, sociale) ont été tentées. Quelques examens sont prescrits (polygraphie ventilatoire, épreuves fonctionnelles respiratoires, dosages hormonaux, le cas échéant imagerie cérébrale et génétique). L'information de l'intéressé et de sa famille repose sur des approches individuelles et en groupe, sur des documents, sites Internet et surtout sur des groupes de parole avec d'autres jeunes candidats à la chirurgie ou ayant été opérés et des réunions « familles ».[3] Au terme de cette période préparatoire, le dossier est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec chirurgien et anesthésiste, pédiatre, psychologue, diététicien, infirmier, service social et, si possible, le médecin traitant. La décision collégiale fait intervenir des arguments médicaux, les préférences de l'adolescent, les conditions du suivi (tableau 1). Certaines équipes privilégient l'anneau gastrique aisément réversible, qui peut être efficace et être « converti » en une autre intervention en cas d'échec fréquent.[4, 5] D'autres préfèrent le *bypass*, plus efficace dans la durée sur la perte de poids et les comorbidités (diabète), mais qui n'est guère réversible et exige une observance durable des prescriptions vitaminiques ;[6] la *sleeve gastrectomie* est une option sur laquelle le recul est faible.[7] Le *bypass* en oméga, abusivement dénommé *« mini bypass »* est retenu par quelques chirurgiens.

TABLEAU 1 — Propositions sur les conditions de réalisation d'une chirurgie de l'obésité chez un jeune de moins de 20 ans

Préparation à la chirurgie
• Suivi préalable de plusieurs mois par une équipe collégiale réunissant pédiatres, spécialistes d'endocrinologie et de nutrition, chirurgiens experts en chirurgie bariatrique, psychologues (ou pédopsychiatres), diététiciens et autres professionnels selon les besoins. • Information du jeune et de sa famille donnant le temps d'une réflexion éclairée (bénéfices, risques et contraintes) ; le consentement doit être systématiquement recherché. • Évaluation de la motivation, de l'adhésion (patient et entourage) et de la capacité à suivre les recommandations en postopératoire et au long cours. • Bilan dans le but d'évaluer la pertinence de l'indication et les risques : – psychologique, social et éducatif ; – nutritionnel par un spécialiste pédiatrique ou de l'adolescent du comportement alimentaire ; – somatique à la recherche de comorbidités et d'obésités syndromiques, génétiques ou lésionnelles.
Réunion de concertation pluridisciplinaire
• Pour valider l'indication et le parcours dans un centre hyperspécialisé. • Ouverte à toutes les équipes médico-chirurgicales du territoire de santé. • Un compte-rendu écrit de la décision, indiquant les participants, est disponible pour le médecin traitant, l'adolescent et sa famille.
Intervention
Dans un établissement ayant une activité soutenue en chirurgie bariatrique, disposant des moyens cliniques et techniques d'une prise en charge pluridisciplinaire.
Organisation du parcours de soins
Prévu avant, pendant et après la chirurgie : – suivi spécialisé chirurgical et médical ; – accès à l'équipe spécialisée en cas d'urgence ; – articulation avec le médecin traitant ou spécialiste en ville ; – transition pédiatrie-médecine adulte.
Collecte d'informations sur le devenir des opérés

L'équipe spécialisée reçoit le jeune patient et ses parents pour faire part des conclusions de la RCP. Dans de rares cas, l'indication est retenue d'emblée et on engage la préparation préopératoire incluant l'accompagnement psychologique et social, le consentement, le contrôle des comorbidités et de l'équilibre nutritionnel, l'arrêt du tabac. La responsabilité de la décision est un point majeur. La règle pour un mineur est celle de l'autorité parentale (père et mère également en cas de divorce), dans l'intérêt de l'enfant. Le consentement des deux parents est requis et celui du mineur doit être systématiquement recherché.

Ailleurs, la possibilité d'une chirurgie est incertaine mais n'est pas exclue (ambivalence de la demande, prise en charge médicale incomplète, etc.). Un projet thérapeutique spécialisé est fixé avec le jeune et son entourage pour renforcer une approche multifocale avant de prendre une décision. Enfin, dans la majorité des cas, il est manifestement exclu de satisfaire la demande : le rapport risques-bénéfices n'est pas favorable ; le jeune n'a pas bénéficié d'une prise en charge médicale optimale ; des difficultés psychologiques et des troubles du comportement alimentaire sont au premier plan ; l'adhésion au suivi paraît aléatoire. Une consultation d'annonce est prévue. Ces arguments rationnels sont difficiles à accepter par le jeune patient. La déception peut entraîner une aggravation de l'obésité ; il ne faut pas *« fermer la porte »* et offrir des perspectives de projet médical. Le jeune ou sa famille peuvent vouloir *« voir ailleurs, quelqu'un qui acceptera… d'ailleurs un ami a été opéré facilement une semaine après avoir consulté »*. Il faut reformuler les exigences médicales et celles de l'entente préalable, inciter à demander un *« second avis »* tout en affirmant avec clarté les justifications de cette décision. Un courrier peut confirmer cette position.

L'intervention et ses suites

L'intervention se fait dans 98 % des cas par laparoscopie. La durée de l'opération varie de 1 à 3 heures selon la technique et les difficultés opératoires. L'opéré(e) est en salle de réveil pendant quelques heures puis

TABLEAU 2

Où trouver un spécialiste de la chirurgie de l'obésité sévère pour un jeune ?
• En ambulatoire, solliciter en premier lieu les pédiatres ayant une formation en nutrition, les endocrinologues, les médecins nutritionnistes.
• Les « centres spécialisés » et les « centres intégrés » pour la prise en charge des obésités sévères avec une composante pédiatrique, présents dans chaque région, offrent une ressource hyperspécialisée et multiprofessionnelle dans le domaine (http://www.sante.gouv.fr/plan obesite).Certains de ces centres CSO/CIO ont particulièrement développé ce lien entre la pédiatrie et la médecine adulte. Les agences régionales de santé disposent de ces informations à partir des données d'un Observatoire national des centres spécialisés de la prise en charge de l'obésité sévère.

transféré(e) dans sa chambre. Des problèmes respiratoires ou autres peuvent justifier un séjour prolongé en salle de réveil ou en unité de soins intensifs. Le séjour est en moyenne de 2 à 5 jours, parfois plus en cas de complications. La reprise des boissons et de l'alimentation est progressive sous forme liquide puis semi-liquide fractionnée, en privilégiant les apports protéiques, avec la prise des traitements et des boissons en dehors des repas ; des informations sont fournies au patient en fonction du type d'intervention. Le retour à une activité habituelle se fait en moyenne en 15 jours. La pratique du sport et les efforts importants sont déconseillés durant cette période.

Des complications chirurgicales notamment des fistules, des occlusions, peuvent conduire à des réinterventions au cours du séjour en chirurgie ou dans les semaines qui suivent.[8, 9] Leur diagnostic n'est pas simple car les signes péritonéaux peuvent manquer et les symptômes donner le change avec des complications médicales. L'adolescent et son entourage doivent être informés des signes d'alerte de complications et de la nécessité de consulter immédiatement, de jour comme de nuit en cas de suspicion de complication, notamment en cas de malaise ou de tachycardie.[9]

Il faut ensuite organiser un suivi durable pour prévenir ou traiter les complications médicales dominées par les troubles nutritionnels, les difficultés psychologiques et les complications chirurgicales. Les consultations sont programmées avec l'équipe spécialisée au minimum les 1er, 3e, 6e et 12e mois après l'intervention puis tous les ans, ainsi qu'avec le médecin traitant. Le succès de la chirurgie est associé à la régularité des consultations, au suivi des prescriptions d'activité physique et diététique. Il est très fréquent que le jeune s'affranchisse du suivi, ne souhaitant plus penser à ce problème d'obésité. Il n'est pas simple de convaincre de la nécessité d'un suivi durable cet adolescent qui se sent mieux et « débarrassé » de son obésité. La coordination des multiples intervenants est difficile à gérer dans les conditions actuelles d'organisation et de valorisation des soins car aucun moyen humain et financier n'est prévu pour cette tâche essentielle en ambulatoire ou en centre spécialisé. Des outils sont actuellement développés pour faciliter la navigation de cet itinéraire clinique. Un « programme personnalisé de soins », avec un guide de parcours de soins (document écrit, site Internet) pour le patient, sa famille et pour le médecin traitant est nécessaire. Il faut insister sur la contraception particulièrement mal assurée chez les jeunes obèses ; après chirurgie bariatrique, les grossesses involontaires ne sont pas exceptionnelles chez les jeunes.

Conclusion

La décision d'une chirurgie de l'obésité chez un enfant ou un adolescent résulte d'un processus lent, impliquant le jeune, son entourage et son médecin traitant, avec le soutien d'une équipe hyperspécialisée (tableau 2) : cette prise en charge ne se conçoit que dans des centres experts assurant la transition future vers la médecine adulte. •

A. Basdevant déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Chirurgie de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent

La chirurgie de l'obésité chez les moins de 20 ans, réservée aux situations d'obésité extrême, soulève une série de questions cliniques, organisationnelles, éthiques. Elle exige une approche intégrée hyperspécialisée, regroupant une expertise en chirurgie bariatrique, en endocrinologie-nutrition pédiatrique et en psychologie. Le parcours de soins personnalisé s'inscrit dans la durée et prévoit le relais avec la médecine adulte. Des centres référents réunissant ces conditions devraient être identifiés.

SUMMARY Bariatric surgery in teenagers

Bariatric surgery in teen-agers is increasing. This surgical option in the severely obese adolescent raises a series of questions on clinical pathway and ethics. It should be realized in highly specialized centers gathering skills in bariatric surgery, pediatric endocrinology and nutrition and psychology. It is a longstanding multifocal and proactive management including the transition to adulthood. Expert centers should be identified.

RÉFÉRENCES

1. **Wasserman H, Inge TH.** Bariatric surgery in obese adolescents: opportunities and challenges. Pediatr Ann 2014;43:230-6.
2. **Black JA, White B, Viner RM, Simmons RK.** Bariatric surgery for obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2013;14:634-44.
3. **Hofmann B.** Bariatric surgery for obese children and adolescents: a review of the moral challenges. BMC Med Ethics 2013;30;14-8.
4. **O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C et al.** Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescent : a randomized control trial. JAMA 2010;303:519-26.
5. **Dabbas-Tyan M, Michel J, Telion C et al.** Laparoscopic adjustable gastric banding for morbidly obese adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:E69.
6. **Olbers T, Gronowitz E, Werling M, et al.** Two-year outcome of laparoscopic Roux-en-Y gastric by pass in adolescents with severe obesity: results from the Swedish Nationalwide study, AMOS. Int J Obes 2012;36:1388-95.
7. **Nocca D, Nedelcu M, Nedelcu A, et al.** Laparoscopic sleeve gastrectomy for late adolescent population. Obes Surg 2014;24:861-5.
8. **Inge TH, Zeller MH, Jenkins TM et al.** Perioperative outcomes of adolescents undergoing bariatric surgery: the Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) study. JAMA Pediat 2014;168:47-53.
9. **Ciangura C, Aron-Winewsky J, Poitou-Bernert Ch, et al.** Urgences chez le patient opéré d'une chirurgie de l'obésité. Ann Fr Med Urgence 2012;2:243-52.
10. **Nogueira I, Hrovat K.** Adolescent bariatric surgery: review on nutrition considerations. Nutr Clin Pract 2014;29:740-6.



[EN BREF] ▸ Infection intra-abdominale ▸ Manger des pommes ▸ Faim et soif

Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. **N Engl J Med** 2015;372:1996-2005.

Peut-on réduire à 4 jours la durée de l'antibiothérapie en cas d'infection intra-abdominale ?

Les principes du traitement des infections intra-abdominales sont simples : réanimation des malades ayant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), contrôle du site infectieux causal, retrait le plus complet plus possible de tissu nécrotique ou infecté, et antibiothérapie pour éradiquer les microbes résiduels éventuels. Cependant la durée de l'antibiothérapie n'est pas bien définie, et il est habituel de la prescrire pour 7 à 10 jours, en l'arrêtant après 48 heures en l'absence de symptômes infectieux.

Dans l'étude STOP-IT, menée dans 23 centres nord-américains sur une période de 5 ans, 517 malades ayant une infection intra-abdominale furent tirés au sort, après le traitement du site infectieux causal, pour recevoir une antibiothérapie conforme aux recommandations habituelles soit pendant 4 jours (groupe 4j), soit jusqu'à 48 heures après la résolution de la fièvre (température < 38 °C), de la leucocytose (< 11 000/mm^3), et de l'éventuelle difficulté à ingérer plus de 50 % des ingesta normaux.

L'âge moyen était de 52 ans, avec 56 % d'hommes, le score APACHE II moyen était de 10,1 (traditionnellement associé à une mortalité post-opératoire autour de 5 %), l'organe en cause était le gros intestin dans un tiers des cas, l'appendice et l'intestin grêle dans 15 % des cas chacun. Les gestes de traitement du foyer infectieux, percutanés ou chirurgicaux, étaient identiques dans les deux groupes.

Le critère de jugement principal était un score composite (infection du site opératoire, ou récidive d'infection intra-abdominale, ou décès), et survint chez 21,8 % des patients traités 4 jours, et 22,3 % de ceux traités classiquement (différence absolue 0,5 %, intervalle de confiance à 95 % : -7 à +8 %) ; les pourcentages étaient identiques pour ce qui concernait chacun des 3 éléments du score. Il y eut 5 décès, 2 dans le groupe contrôle, 3 dans le groupe « 4j ». Comme les violations du protocole furent assez nombreuses (71 dans le groupe contrôle et 46 dans le groupe « 4j »), il est rassurant de constater que la fréquence du score composite était exactement identique (17,5 %) en « per-protocole ». Le délai requis pour le diagnostic d'infection du site opératoire et de récidive d'infection intra-abdominale fut plus court chez les malades traités 4 jours (de 5 jours environ en moyenne). Il n'y eut pas non plus de différence en matière d'infections extra-abdominales, d'infections à *Clostridium difficile* ni d'infections à microbes résistants.

Commentaires : même si la puissance de l'étude est insuffisante par rapport à ses objectifs (mais il a fallu 23 centres et 5 ans pour la mener !), et que le protocole a été souvent violé (ah ! qu'il est difficile d'arrêter les antibiotiques après 4 jours quand le malade a encore de la fièvre…), elle est assez convaincante : à condition (critère d'inclusion) que le foyer infectieux initial ait été convenablement traité, 4 jours d'antibiothérapie post « opératoire » sont suffisants. Les économies générées (directes et indirectes) ont de quoi faire rêver tous les managers de santé ! Surtout, le diagnostic des complications infectieuses qui atteignent encore un malade sur 5 dans cette étude est plus précoce. Sans céder à la procéduromanie ambiante, posons-nous sérieusement la question de l'arrêt de l'antibiothérapie au matin du 5e jour post « opératoire ». • **AP**

Philippe Chanson, Alexandre Pariente



Davis MA, Bynum JP, Sirovich BE, et al. Association between apple consumption and physician visits appealing the conventional wisdom that an apple a day keeps the doctor away. **JAMA** Intern Med 2015;175:777-83.

L'aphorisme « an apple a day keeps the doctor away » n'est pas scientifiquement confirmé

La consommation de fruits a des effets bénéfiques sur la santé, ce qui a permis à l'aphorisme bien connu *« Une pomme par jour éloigne le médecin »* de faire florès. Afin de vérifier si la consommation d'une pomme par jour permettait effectivement de tenir le médecin à distance, des chercheurs américains ont analysé les données d'une étude transversale d'un échantillon représentatif au niveau national de la population américaine.

Un total de 8 728 adultes âgés de plus de 18 ans et provenant des enquêtes *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2007-2008 et de 2009-2010 ont été enrôlés. Les sujets avaient à remplir un questionnaire sur leur consommation alimentaire, en particulier sur la consommation de fruits.

Les mangeurs quotidiens de pommes (qui consommaient l'équivalent d'au moins une petite pomme chaque jour) ont été comparés aux non-consommateurs de pommes. Le critère d'évaluation primaire pour « maintenir le docteur éloigné » était le fait que les sujets n'avaient pas consulté leur médecin plus d'une fois au cours de l'année précédente. Le critère d'évaluation secondaire était l'absence de recours à des services de soins.

Sur les 8 399 participants à l'étude qui ont rempli le questionnaire, 753 adultes mangeurs quotidiens de pommes (9 %) ont été comparés aux 7 446 non mangeurs de pommes (91 %).

Les consommateurs de pommes avaient un niveau éducatif supérieur, appartenaient plus souvent à des minorités ethniques, avaient moins tendance à fumer ($p < 0,001$).

Effectivement, les mangeurs de pommes étaient, en analyse globale, plus enclins à ne pas consulter leur médecin et à ne pas prendre de médicaments : 39 % des mangeurs de pommes n'avaient pas eu recours à leur médecin dans l'année précédente en comparaison de 33,9 % des non-mangeurs de pommes ($p = 0,03$). Cependant, après ajustement pour les caractéristiques socio-démographiques et en relation avec la santé, l'association n'était plus statistiquement significative (*odds ratio* [OR]: 1,19 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,93-1,53, $p = 0,15$). En analyse ajustée, les mangeurs de pommes consommaient un peu moins de médicaments (OR : 1,27, IC à 95 % : 1-1,63). Il n'y avait pas de différence en termes de séjour à l'hôpital ou de visite chez les psychiatres.

En conclusion, les données scientifiques ne semblent pas confirmer qu'une pomme par jour permette d'éviter de voir le médecin. Toutefois, une petite fraction des adultes américains qui mangent une pomme par jour semble prendre moins de médicaments. • **PC**

Betley JN, Xu S, Cao ZF, et al. Neurons for hunger and thirst transmit a negative-valence teaching signal. **Nature** 2015;521:180-5.

Les neurones pour la faim et la soif transmettent un signal d'apprentissage à valence négative

L'homéostasie permet la régulation des paramètres physiologiques essentiels dans une fourchette étroite proche de l'équilibre ; les réponses comportementales dues à des déviations de l'homéostasie sont critiques pour la survie, mais les processus de motivation mis en place par ces besoins physiologiques sont mal compris.

Une équipe s'est intéressée aux caractéristiques motivationnelles de deux populations neuronales qui régulent l'homéostasie énergétique et liquidienne en utilisant des manipulations d'activité spécifiques du type cellulaire chez la souris. Elle montre que les neurones AGRP (population hypothalamique activée ou inhibée par des signaux hormonaux de déficit ou d'abondance énergétique) ont des propriétés compatibles avec un signal d'apprentissage à valence négative. En effet, les souris évitent d'activer les neurones AGRP, ce qui indique que l'activité des neurones AGRP a une valence négative. L'inhibition de ces neurones conditionne la préférence pour certaines odeurs et certains endroits, et l'imagerie calcique cérébrale profonde montre que l'activité des neurones AGRP se réduit rapidement en réponse à des signaux en relation avec l'alimentation. De même pour les neurones activant la soif : ils conditionnent également un évitement.

En conclusion, ces neurones sensibles aux besoins conditionnent la préférence pour des signaux environnementaux associés à l'ingestion de nutriments ou d'eau dont l'apprentissage se fait *via* la réduction des signaux à valence négative au cours de la restauration de l'homéostasie. • **PC**



MONOGRAPHIE

Cancer colorectal : un modèle hétérogène complexe

Côme Lepage

Le cancer colorectal fait partie des cancers les plus fréquents et, malgré des progrès thérapeutiques majeurs, son pronostic reste sombre s'il n'est pas pris en charge à un stade précoce ou lorsqu'il n'existe qu'une lésion précancéreuse. Il s'agit d'une maladie hétérogène causée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Ce cancer se développe par une accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques, conduisant à la transformation de la muqueuse colique normale en cancer invasif.

En ce qui concerne l'épidémiologie du cancer colorectal, au-delà de la réalité descriptive qui permet de mieux appréhender la maladie et ses changements dans le temps, nous verrons que les registres de cancers représentent un moyen privilégié pour évaluer les politiques de santé, pour réaliser des enquêtes à visée étiologique ou évaluer l'intérêt des actions de dépistage ou de prévention.

Le dépistage apparaît à court terme comme la meilleure option pour diminuer la mortalité mais aussi, grâce à la mise en œuvre des nouveaux tests immunologiques, pour augmenter la proportion des lésions précancéreuses dépistées.

Registre bourguignon des cancers digestifs, Inserm U866, université de Bourgogne,
CHU de Dijon, 21079 Dijon Cedex, France.
come.lepage@u-bourgogne.fr

Les progrès de la prise en charge péri-opératoire et des techniques chirurgicales expliquent en grande partie l'amélioration du pronostic des cancers colorectaux opérés à visée curative au cours des 20 dernières années. Après cette chirurgie, une surveillance est nécessaire pour dépister les récidives à un stade où elles peuvent bénéficier d'un traitement. L'examen clinique, l'échographie abdominale et la radiographie pulmonaire sont les examens de référence en France pour la surveillance postopératoire. Ces examens doivent être répétés régulièrement au moins jusqu'à 5 ans après la chirurgie initiale. Cependant, ces mesures très simples à mettre en œuvre ne sont pas bien appliquées. Actuellement, près de la moitié des patients opérés dans un but curatif n'ont pas cette surveillance !

Les progrès obtenus par la mise en œuvre des chimiothérapies adjuvantes et palliatives sont moins importants parce que ce cancer est une maladie hétérogène complexe. En effet, la plupart des altérations génétiques ou épigénétiques impliquées dans la carcinogenèse colorectale sont observées dans un petit pourcentage de cas. Le cancer colorectal se décline donc en une multitude de maladies rares ayant chacune un pronostic et une sensibilité aux traitements différents. La mise en évidence des signatures moléculaires devrait à court terme permettre d'affiner la prise en charge en définissant des groupes plus homogènes. •

C. Lepage déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Ipsen et Novartis.

vidéo
audio
images
liens

Épidémiologie du cancer colorectal

Anne-Marie Bouvier*
Guy Launoy**

En France, le cancer colorectal se situe au 3e rang des cancers, après les cancers de la prostate et du sein. Les données des registres français de cancers (réseau FRANCIM) ont permis d'estimer à 42 152 le nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux en 2012, ce qui correspond à 19 % de tous les cancers.[1] Parmi eux, environ 65 % sont localisés au côlon.

Ce qui est nouveau

L'incidence des cancers du côlon droit et du côlon gauche augmente, celle des cancers du sigmoïde varie peu et celle du cancer du rectum diminue au cours du temps.

Parmi les 1 100 000 personnes ayant eu un diagnostic de cancer au cours des 5 années précédentes, la part des cas prévalents de cancers colorectaux était de 12 % en 2008.

Le pronostic du cancer colorectal s'est amélioré avec le temps, en particulier du fait d'une meilleure prise en charge périanesthésique.

L'introduction des tests immunologiques en 2015 devrait améliorer l'impact du dépistage sur la survie des patients ayant un cancer.

À risque équivalent, le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal devrait continuer à augmenter dans les années à venir du seul fait de l'augmentation et du vieillissement de la population. La mise en place progressive du dépistage national de ce cancer au début des années 2000 devrait à terme faire baisser sa mortalité, et ensuite son incidence. Dans ce contexte, il est important pour les cliniciens et les responsables de santé publique de disposer d'indicateurs permettant d'apprécier l'évolution des caractéristiques épidémiologiques. Ces indicateurs constituent un repère pour le nouveau Plan cancer 2014-2018, qui met l'accent sur la maîtrise des inégalités de prise en charge des patients.

Organisation de la surveillance épidémiologique en France

En France, le réseau des registres de cancers français FRANCIM a constitué depuis plus de 10 ans une base de données commune à l'ensemble des registres. L'observation et la surveillance des cancers se sont structurées autour d'un programme de travail instauré entre le réseau FRANCIM, le service de biostatistique des Hospices civils de Lyon, l'Institut national du cancer (INCa) et l'Institut de veille sanitaire (InVS). Cette base de données évolutive permet la réalisation d'études régulières sur les tendances évolutives de l'incidence et de la survie du cancer colorectal. Elle conduit à des estimations nationales et rend possible le calcul de la prévalence des cancers ainsi que des projections à court terme de son incidence.
À l'échelle internationale, le Centre international de recherche contre le cancer publie régulièrement dans les volumes intitulés *Cancer Incidence in Five Continents*, les données d'incidence

* Registre bourguignon des cancers digestifs ; Inserm U866 ; université de Bourgogne ; CHU de Dijon, 21079 Dijon, France.
** Registre des tumeurs digestives du Calvados ; U1086 Inserm-UCBN ; CHU de Caen, centre François-Baclesse, 14076 Caen, France.
anne-marie.bouvier@u-bourgogne.fr

disponibles provenant des registres de cancers de toutes les régions du monde. La dernière publication concerne les cas diagnostiqués entre 2003 et 2007.[2] Ces publications permettent des comparaisons entre pays.

L'étude des tendances chronologiques de l'incidence est fondée sur la recherche des modèles décrivant au mieux l'évolution du risque en identifiant l'effet de l'âge, l'effet propre de la génération (effet cohorte) et l'effet propre de la période (effet période). La survie nette, estimée à partir des données de survie observées par une méthode récemment développée,[3] est la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié. L'utilisation de cette survie permet de comparer la qualité de la prise en charge du cancer entre différents pays et différentes périodes. Elle est estimée à partir de la mortalité en excès, qui est obtenue par la différence entre la mortalité observée dans la population des personnes atteintes de cancer de l'étude, toutes causes de décès confondues, et la mortalité due à d'autres causes que le cancer dans cette même population, supposée être correctement reflétée par la mortalité « toutes causes » de la population générale (obtenue à partir des tables de mortalité fournies par l'Insee).

Données épidémiologiques

Incidence du cancer colorectal en France

Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012, dont 55 % survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situait au 3e rang des cancers. Les taux d'incidence standardisés étaient de 38,4 pour 100 000 chez l'homme et de 23,7 pour 100 000 chez la femme (ratio H/F : 1,62). L'incidence, qui avait augmenté jusqu'à la fin des années 1990, s'est stabilisée et tend à diminuer depuis 2000. Chez l'homme, le taux d'incidence standardisé augmentait de 0,3 % par an entre 1980 et 2012 (34,7 cas pour 100 000 en 1980 contre 38,4 cas en 2012) et de 0,1 % par an chez la femme (23,0 en 1980 contre 23,7 en 2012). Il diminuait de -0,3 % par an chez l'homme et chez la femme entre 2005 et 2012. Le risque cumulé de développer un cancer colorectal a augmenté chez l'homme de 3,9 % (cohorte de naissance autour de 1900) à 4,9 % (cohorte de naissance autour de 1930), puis il a légèrement diminué (4,5 % pour cohorte de naissance autour de 1950). Chez les femmes, le risque cumulé ne variait pas entre la cohorte des patientes nées autour de 1900 (2,7 %) ou autour de 1930 (2,7 %), et il augmentait un peu pour la cohorte de naissance autour de 1950 (2,9 %).

L'analyse de données fragmentaires de Côte-d'Or a permis de décrire l'évolution de l'incidence selon la sous-localisation du cancer. Entre 1976 et 2005, l'incidence des cancers du côlon droit et du côlon gauche a augmenté, plus vite chez les hommes (respectivement +11,7 % et +10,3 % en moyenne par période de 5 ans) que chez les femmes (respectivement +5,9 % et +6,1 %) (tableau 1). Elle est restée stable pour les cancers localisés au sigmoïde chez les hommes (-0,1 % en moyenne par période de 5 ans) et a diminué chez les femmes (-5,2 %). Dans le même temps, l'incidence des cancers du rectum a diminué de façon significative chez les hommes (-2,7 %) et de façon non significative chez les femmes (-2,0 %).

TABLEAU 1

Évolution de l'incidence des cancers du côlon selon la période de diagnostic, le sexe et la sous-localisation du cancer

	Incidence par période de diagnostic		Variation moyenne par période de 5 ans	
	1976-1980	2001-2005	%	IC à 95 %
Hommes				
Tous sites	34,9	40,3	1,9	(0,6 - 3,2)
Côlon droit	5,9	10,2	11,7	(8,6 - 14,8)
Côlon gauche	1,8	3,7	10,3	(5,0 - 15,8)
Sigmoïde	9,6	10,6	-0,1	(-2,5 - 2,4)
Rectum	17,7	15,7	-2,7	(-4,7 - -0,8)
Femmes				
Tous sites	21,9	23,1	0,3	(-1,1 - 2,8)
Côlon droit	5,6	7,1	5,9	(3,3 - 8,6)
Côlon gauche	1,3	2,0	6,1	(0,4 - 12,1)
Sigmoïde	5,6	6,1	-5,2	(-7,9 - -2,5)
Rectum	9,3	7,8	-2,0	(-4,5 - 0,4)

IC : intervalle de confiance.

Les registres de cancers digestifs

Par leur fréquence et leur coût social et économique, les cancers digestifs représentent un problème important de santé publique. L'intérêt des registres de cancers fait l'objet d'un consensus dans le monde entier. Ils représentent le seul moyen de connaître l'incidence, la prévalence, les pratiques de soins réelles et la survie des cancers dans l'ensemble de la population. Les statistiques de population permettent en outre d'apprécier la qualité du système de santé au travers d'indicateurs globaux ainsi que les éventuelles inégalités en son sein. Le Registre bourguignon des cancers digestifs, et à sa suite le Registre des tumeurs digestives du Calvados ont été créés avec l'ambition que la recherche épidémiologique et la recherche en santé publique permettent de concevoir de nouvelles modalités de lutte contre ces cancers. Ces deux registres couvrent la population de deux départements contigus de la Bourgogne, la Côte-d'Or (depuis 1976) et la Saône-et-Loire (depuis 1982), ainsi que celui du Calvados (depuis 1978). Ils sont les outils d'une santé publique dans le domaine des cancers fondée sur des faits et des preuves.
D'emblée, l'objectif a été celui de la surveillance sanitaire par le dénombrement de tous les cas de cancers digestifs mais aussi celui de la recherche, par la réalisation de travaux originaux fondant des politiques de prévention, de dépistage, d'organisation des soins et de pratique clinique.
Toujours fondées sur des échantillons représentatifs de la population générale des malades, les études des registres ont souvent pallié les biais de recrutement non contrôlables des séries hospitalières qui empêchent la généralisation de leurs résultats à la population. Les activités menées par ces registres spécialisés reposent sur des équipes pluridisciplinaires associant cliniciens, épidémiologistes, médecins de santé publique, biologistes et statisticiens. Tous les deux situés dans un environnement d'équipes de recherche labellisées par l'Inserm, ces registres développent des réseaux de collaboration nationaux et internationaux.
Ils interagissent beaucoup avec les autorités sanitaires (InVS, INCa, ministère) et sont rapidement mobilisables pour répondre à leurs interrogations ponctuelles. Au-delà d'une surveillance sanitaire performante, ils sont tous les deux très impliqués dans l'amélioration constante de l'organisation du dépistage du cancer colorectal et dans la recherche de la réduction des inégalités sociales et territoriales de santé.
Dans les années qui viennent, le rapprochement de leur activité va se poursuivre. Leur implication active auprès des tumorothèques va se développer. Elle devrait permettre l'évaluation de la valeur pronostique de nouveaux marqueurs de prédisposition génétique et de marqueurs de progression tumorale issus des progrès de la biologie moléculaire, utilisables dans la pratique quotidienne. •

Situation par rapport aux autres pays du monde

La France se situe parmi les pays à risque élevé de cancer colorectal, tels que les pays d'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord, l'Australie, la Nouvelle-Zélande ou le Japon (*v.* figure). C'est un cancer rare en Amérique du Sud, en Asie ou en Afrique. Depuis le début des années 1990, l'incidence du cancer colorectal est en légère augmentation dans la plupart des pays d'Europe du Sud et d'Europe de l'Est. Elle varie peu dans les pays d'Europe du Nord, en Amérique centrale et du Sud, et en Asie. Le Japon, qui est passé d'un pays à bas risque à un pays à haut risque entre la fin des années 1970 et 1990, a une incidence qui diminue également depuis les années 2000. Aux États-Unis, les taux d'incidence, qui avaient augmenté jusqu'à la fin des années 1980, ont diminué ensuite régulièrement. Les taux d'incidence étaient stables au Canada ainsi qu'en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Prévalence du cancer colorectal en France

En 2008, toutes localisations confondues, la prévalence partielle à 1 an, c'est-à-dire le nombre de personnes de 15 ans et plus ayant eu un diagnostic de cancer au cours de l'année précédente et toujours en vie, était estimée à 155 700 hommes et 125 000 femmes.[4] Chez l'homme, 11,3 % de l'ensemble de ces cas prévalents de cancers à 1 an étaient des cancers colorectaux. Cette proportion était de 12 % chez la femme. Toutes localisations confondues, la prévalence partielle à 5 ans, c'est-à-dire le nombre de personnes toujours en vie ayant eu un diagnostic de cancer au cours des 5 années précédentes était de 1 100 000. La part des cas prévalents de cancers colorectaux (pouvant de ce fait être estimés globalement guéris) était de 12 % (64 300 cas chez les hommes et 56 570 chez les femmes).

Survie des patients ayant un cancer colorectal

Les données de population disponibles en France permettent d'étudier l'évolution au cours du temps de la proportion de patients décédés des conséquences directes ou indirectes de leur cancer. Les développements méthodologiques récents permettent de calculer la survie nette, celle qui est uniquement liée au cancer étudié (autres causes de décès exclues).
Dans une estimation récente, la survie nette des patients atteints de cancer colorectal en France était de 56 % à 5 ans et de 48 % à 10 ans chez les hommes, et de 57 % et 52 % aux mêmes délais chez les femmes.[5] Elle diminuait avec l'âge, passant de



Europe Homme

Italie
Pays-Bas
Danemark
Espagne

Europe Femme

Danemark
Pays-Bas
Italie
Royaume-Uni
Espagne
France
Suisse
Pologne

Monde Homme

Australie
Canada
Japon
États-Unis
Chine
Colombie
Inde

Monde Femme

Australie
Canada
États-Unis (SEER)
Japon
Chine
Colombie
Inde

FIGURE **Évolution de l'incidence du cancer colorectal (données du Centre international de recherche sur le cancer). Taux standardisés sur la population mondiale de référence, pour 100 000.**
SEER : Surveillance, *Epidemiology and End Results Program.*

60 % à 10 ans chez les 15-45 ans à 45 % pour les 75 ans et plus. La survie nette des patients atteints de cancer du côlon au cours des deux dernières décennies s'est améliorée en France. Globalement, elle est passée à 5 ans de 53 % pour les cancers diagnostiqués entre 1989 et 1991 à 58 % pour ceux diagnostiqués entre 2001 et 2004. La survie nette à 10 ans est passée respectivement de 45 % à 49 % entre 1989 et 1991 et la dernière période au cours de laquelle elle était calculable, 1995-2007. L'excès de mortalité était maximal immédiatement après le diagnostic puis diminuait rapidement jusqu'à la 3e année, au-delà il continuait à décroître faiblement. L'allure de la courbe était la même pour toutes les tranches d'âge.
L'analyse des données fragmentaires de Bourgogne pour les cas diagnostiqués entre 1976 et 2005 montre que l'augmentation la plus forte des taux de survie à 10 ans concernait le côlon droit (passant de 33 % à 52 %) et la localisation sigmoïdienne (passant de 29 % à 48 %) pour lesquels elle était de +19 % (tableau 2). Elle était de +11 % pour les cancers du côlon gauche et de +16 % pour les cancers de l'ampoule rectale.

Facteurs de risque

Le cancer colorectal est une maladie plurifactorielle. Ses facteurs de risque établis sont de nature diverse : certains sont constitutionnels comme l'existence d'une mutation génétique prédisposante ; d'autres sont acquis comme les maladies inflammatoires du côlon et les antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal ; d'autres sont comportementaux comme une alimentation riche en graisses animales et insuffisante en fruits et légumes, ou encore l'absence d'activité physique et le surpoids dont il est toujours difficile de distinguer le

rôle respectif. En fait, parmi tous les facteurs de risque, l'âge reste le facteur le plus important, avec une augmentation du risque singulière à partir de 50 ans.
Actuellement, trois niveaux de risque de cancer colorectal peuvent être identifiés : les sujets à risque moyen, à risque élevé et à risque très élevé, auxquels on peut faire correspondre trois stratégies de dépistage ou de surveillance adaptées.
Les sujets à risque moyen sont les individus de plus de 50 ans des deux sexes. Le suivi repose sur la réalisation tous les 2 ans d'un test de recherche de sang dans les selles dans le cadre du programme national de dépistage organisé.
Les sujets à risque élevé se répartissent entre les apparentés au 1er degré de sujets atteints d'un cancer colorectal, les sujets ayant des antécédents familiaux d'adénome colorectal de plus de 1 cm (le risque est multiplié par 2,5 lorsqu'un membre de la famille au 1er degré a été atteint d'un cancer colorectal ou d'un gros adénome à risque) et les patients atteints d'une maladie inflammatoire (rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn). Le suivi consiste en la réalisation régulière d'une coloscopie.
Les sujets à risque très élevé sont ceux dont le cancer se développe dans le cadre de syndromes héréditaires bien définis dont les deux principales formes sont la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC *(hereditary non polyposis colorectal cancer)*. On estime que 2 à 5 % des cancers colorectaux sont liés à cette origine. Le suivi repose sur des consultations d'oncogénétique et la réalisation régulière de coloscopies.

Comment interpréter les tendances observées ?

Les données concernant l'évolution de la fréquence des cancers du côlon selon leur localisation segmentaire sont rares. L'augmentation plus marquée de l'incidence du cancer du côlon chez les hommes que chez les femmes a également été rapportée en Europe[6] ou au Japon[7]. Si le glissement d'incidence des cancers coliques distaux au profit des cancers proximaux était retrouvé en France,[8] en Suisse[6] ou aux États-Unis,[9] il ne l'était pas au Danemark,[10] en Norvège[11] ou en Italie.[12] Dans les régions à bas risque d'Amérique du Sud ou d'Asie, l'incidence des localisations coliques augmentait fortement, alors qu'elle augmentait modérément pour les localisations rectales.
L'interprétation des tendances chronologiques observées est complexe car les données d'épidémiologie descriptive suggèrent des causes en partie différentes, selon le sexe, la cohorte ou la période de diagnostic, et parce qu'il faut une exposition prolongée à un (ou plusieurs) facteurs de risque avant que le cancer ne survienne. Il peut s'agir de facteurs environnementaux ou de comportements alimentaires. Seuls certains groupes d'âge, certaines cohortes, peuvent être concernés. Un « effet cohorte » isolé est le plus souvent interprété comme le reflet d'un facteur intervenant sur les premières étapes de la carcinogenèse (facteur « initiateur »). Un « effet période » isolé peut être dû à l'apparition de nouvelles méthodes diagnostiques ou peut être interprété comme le reflet d'un facteur intervenant sur les dernières phases de la carcinogenèse (facteur « promoteur »).
Le rôle protecteur des légumes mis en évidence par les études cas-témoins et non retrouvé dans les études de cohorte peut contribuer à un effet période. À l'inverse, le rôle de l'obésité ou du surpoids peut apparaître sous forme d'un effet cohorte. Les études de cohorte apportent des données sur les modalités de la filiation adénome-cancer. Elles ont en particulier permis d'identifier le rôle de l'alcool qui intervient dans l'augmentation de taille des adénomes. Cet effet n'est pas retrouvé dans les études cas-témoins car l'alcool ne joue pas de rôle dans les phases finales de la carcinogenèse. Les tendances de l'évolution de l'incidence du cancer colorectal par période et par cohorte de naissance, par sexe et par sous-localisation, suggèrent que les facteurs de la carcinogenèse diffèrent, au moins en partie, selon le siège du cancer et que les facteurs favorisants ou protecteurs peuvent différer d'une région du monde à l'autre, ou du moins la fraction de cancers qui peut leur être attribuable. Par exemple, la consommation élevée de viande est un facteur favorisant habituellement retrouvé dans les études conduites aux États-Unis ou en Australie, pays forts consommateurs, et

TABLEAU 2

Évolution de la survie nette du cancer colorectal selon la sous-localisation

	Survie à 5 ans % (IC à 95 %)			Survie à 10 ans % (IC à 95 %)		
	1976-1985	1986-1995	1996-2005	1976-1985	1986-1995	1996-2005
Côlon droit	42 % (38 - 47)	52 % (49 - 55)	59 % (56 - 62)	33 % (27 - 39)	48 % (44 - 53)	52 % (46 - 58)
Côlon gauche	39 % (34 - 45)	49 % (46 - 53)	56 % (54 - 59)	35 % (28 - 43)	48 % (43 - 54)	46 % (41 - 53)
Sigmoïde	37 % (31 - 44)	51 % (46 - 56)	51 % (47 - 56)	29 % (22 - 38)	54 % (46 - 64)	48 % (42 - 55)
Ampoule rectale	36 % (31 - 41)	49 % (46 - 53)	53 % (50 - 56)	29 % (23 - 36)	40 % (35 - 45)	45 % (40 - 50)

IC : intervalle de confiance.

qui n'apparaît pas en Europe où les forts consommateurs sont de faibles consommateurs aux États-Unis ou en Australie. Inversement, les céréales raffinées (en particulier pâtes, riz, polenta) sont identifiées comme des facteurs de risque uniquement dans les études cas-témoins faites dans les pays d'Europe latine.
Il est difficile d'identifier avec précision comment les facteurs protecteurs ou favorisants peuvent ou non agir de façon différentielle le long du cadre colique. À titre d'exemple, dans une étude menée en Côte-d'Or,[13] l'effet protecteur des légumes était limité au sigmoïde. Certains facteurs tels que le surpoids pourraient être essentiellement favorisants sur les cancers localisés au côlon droit. L'augmentation de la fréquence de ces cancers avec le temps pourrait être liée à celle de l'obésité. D'autres études sont nécessaires pour mieux caractériser ces liens.
Les données de biologie moléculaire confortent les données épidémiologiques, suggérant différents types de cancers coliques. Il est actuellement établi que les cancers situés dans la partie gauche du cadre colique sont caractérisés par une instabilité chromosomique (tumeurs CIN+). Il s'y associe souvent des mutations de certains oncogènes tels que KRAS ou PI3 kinase, de gènes suppresseurs de tumeurs tels que *TP53* ou le gène *APC*. Les cancers situés dans le côlon droit sont principalement caractérisés par une instabilité génétique (tumeurs MSI+), liée à une altération d'un système de réparation de l'ADN et présentent rarement des mutations de gènes suppresseurs de tumeurs. Un troisième groupe de cancers coliques (environ 5 à 10 % d'entre eux) comprend des tumeurs avec phénotype méthylateur. Ces cancers ne sont pas davantage liés à un segment colique qu'à un autre. La caractérisation moléculaire des cancers est d'un apport important pour l'identification d'une anomalie génétique dans les familles à risque élevé de forme familiale de cancer colorectal. Dans la population générale à risque moyen, l'essor récent de la génétique somatique permet de mieux définir le pronostic de chaque type de cancer et sa réponse thérapeutique. Ces progrès vont aider à la mise en place d'une médecine personnalisée.
La plupart des travaux conduits par les registres de cancers sur la survie portent sur la survie à 5 ans. Très peu de données concernent la survie à 10 ans. Les résultats disponibles pour l'Allemagne,[14] la Finlande,[15] la Suède,[16] Singapour[17] et les États-Unis[18] reposent sur la survie relative estimée à partir d'un modèle par période, c'est-à-dire sur des taux disponibles qui sont ensuite extrapolés jusqu'à 10 ans. Ces résultats ne sont donc pas directement comparables à des taux de survie à long terme observés. Avec l'amélioration de la survie, des données à long terme sont d'un grand intérêt sur le plan de la santé publique. Les taux de survie observés en France pour le cancer du côlon se situent parmi les valeurs les plus élevées par rapport à ceux observés dans les autres pays d'Europe. Le pronostic du cancer colorectal s'est amélioré au cours du temps. Cette amélioration est multifactorielle. En France, le taux d'opérabilité a presque atteint un optimum depuis les années 1990 et si la proportion de résection à visée curative est restée globalement stable, la mortalité opératoire associée a considérablement diminué avec le temps. L'effet de l'âge sur le pronostic est bien établi.
Au-delà des facteurs cliniques et biologiques qui déterminent la survie des patients ayant un cancer colorectal, de plus en plus d'études en France et ailleurs soulignent l'influence de l'environnement socio-économique des patients sur leur survie, le plus mauvais pronostic étant toujours l'apanage des patients les plus défavorisés. Les mécanismes qui sous-tendent ces différences de survie socialement déterminées sont multiples et intéressent toutes les étapes de l'histoire de la maladie. La majeure partie du gradient social de survie se constitue au moment de la découverte de la maladie, les patients défavorisés ayant en moyenne des formes plus avancées, en grande partie du fait de leur moindre participation au dépistage organisé. Après le diagnostic, d'autres différences viennent augmenter ce gradient : moindre recours aux centres spécialisés, aux traitements adjuvants, suivi de moins bonne qualité. Une étude récente menée sur des données de registres anglais et français a mis en évidence le rôle particulier en France de l'éloignement géographique de l'offre de soins spécialisés sur la qualité de la prise en charge.[19] L'évaluation de l'importance des comorbidités sera une étape importante dans l'élucidation des mécanismes de ces déterminants non cliniques.
Beaucoup d'espoir a été mis dans l'organisation du dépistage du cancer du côlon au niveau national. Jusqu'à présent, l'impact de ce dépistage sur les indicateurs nationaux est modéré du fait en particulier d'un taux de participation beaucoup trop faible. Le passage progressif du test au gaïac Hemoccult au test immunologique devrait améliorer l'impact du dépistage sur la survie des patients ayant un cancer par deux mécanismes différents : la performance du test sera supérieure grâce à une sensibilité singulièrement plus élevée pour les cancers mais surtout pour les gros adénomes.[20] Le passage de 6 prélèvements de selles sur 3 jours à un seul prélèvement et la confiance retrouvée des médecins généralistes devraient améliorer les taux de participation de la population générale. •

A.-M. Bouvier et G. Launoy déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Épidémiologie du cancer colorectal

L'incidence du cancer colorectal a augmenté en France jusque dans les années 2000 pour diminuer ensuite. Les tendances temporelles de l'incidence de ce cancer varient selon sa localisation le long du cadre colique. L'incidence des cancers du côlon droit et du côlon gauche a augmenté, elle est restée stable pour les cancers localisés au sigmoïde chez les hommes et a diminué chez les femmes. L'incidence du cancer du rectum a diminué au cours du temps. La part du cancer colorectal dans la prévalence en France est globalement de 12 %. En 2008, 121 000 patients avaient eu en France un cancer colorectal diagnostiqué dans les cinq années précédentes. Le risque cumulé de développer un cancer colorectal est passé chez l'homme de 3,9 % (cohorte de naissance autour de 1900) à 4,9 % (cohorte de naissance autour de 1930), puis il a légèrement diminué (4,5 % pour cohorte de naissance autour de 1950). Il a peu varié chez la femme d'une cohorte à l'autre (2,9 % pour cohorte de naissance autour de 1950). Le pronostic du cancer colorectal s'est amélioré au cours du temps. La survie nette à 5 ans a augmenté chez les hommes de 53 % pour les cancers diagnostiqués entre 1989 et 1991 à 58 % pour ceux diagnostiqués entre 2001 et 2004. L'augmentation la plus forte des taux de survie à 10 ans concernait le côlon gauche et la jonction recto-sigmoïdienne (+19 % en une dizaine d'années). La mise en place progressive du dépistage national du cancer colorectal au début des années 2000 et l'introduction des nouveaux tests immunologiques en 2015 devraient faire diminuer la mortalité de ce cancer et, à terme, en diminuer également l'incidence.

SUMMARY Epidemiology of colorectal cancer

The incidence of colorectal cancer increased in France until the 2000s' then decreased. Time trends in incidence for this cancer varied according to its sublocation along the gut. Incidence increased for right and left colon cancers, whereas it remained stable for sigmoid cancers in males and decreased in females. Incidence decreased over time for rectal cancers. The proportion of colorectal cancer in the overall French cancer prevalence is 12%. In 2008, 121,000 patients had a colorectal cancer diagnosed in the 5 previous years. The cumulative risk of colorectal cancer increased from 3.9% for males born around 1900 to 4.9% for those born around 1930 and then slightly decreased, being 4.5% among those born around 1950. It remained at the same level for females and was 2.9% for those born around 1950. The prognosis of colorectal cancer improved over time. Net 5-year survival increased in males from 53% for cancers diagnosed between 1989 and 1991 to 58% for those diagnosed between 2001 and 2004. The highest improvement of 10 year survival rates concerned left colon and rectosigmoid junction (+19% in a decade). The progressive set up of national colorectal screening since the early 2000's and the introduction of recent immunological tests in 2015 should decrease the mortality for this cancer and, at term, should decrease its incidence too.

RÉFÉRENCES

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013.
2. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer incidence in five continents. Vol. X (electronic version), 2014. www.iarc.fr
3. Perme MP, Stare J, Esteve J. On estimation in relative survival. Biometrics 2012;68:113-20.
4. Colonna M, Mitton N, Grosclaude P. Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008. Réseau Francim. Boulogne Billancourt: INCa, 2014.
5. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013:412.
6. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Trends in subsite distribution of colorectal cancers and polyps from the Vaud Cancer Registry. Cancer 1993;72:46-50.
7. Tamura K, Ishiguro S, Munakata A, Yoshida Y, Nakaji S, Sugawara K. Annual changes in colorectal carcinoma incidence in Japan. Analysis of survey data on incidence in Aomori Prefecture. Cancer 1996;78:1187-94.
8. Mitry E, Benhamiche AM, Couillault C, et al. Effect of age, period of diagnosis and birth cohort on large bowel cancer incidence in a well-defined French population, 1976-1995. Eur J Cancer Prev 2002;11:529-34.
9. Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB. Is there a true «shift» to the right colon in the incidence of colorectal cancer? Am J Gastroenterol 2003;98:1400-9.
10. Thygesen LC, Gronbaek M, Johansen C. Colorectal cancer in Denmark 1943-1997. Dis Colon Rectum 2004;47:1232-41.
11. Svensson E, Grotmol T, Hoff G, Langmark F, Norstein J, Tretli S. Trends in colorectal cancer incidence in Norway by gender and anatomic site: an age-period-cohort analysis. Eur J Cancer Prev 2002;11:489-95.
12. Ponz de Leon M, Rossi G, di Gregorio C, et al. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialised registry. Intern Emerg Med 2007;2:269-79.
13. Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J, Chatelain N, Belghiti C, Méance S. Foods as risk factors for colorectal cancer: a case-control study in Burgundy (France). Eur J Cancer Prev 1999;8:229-35.
14. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millenium. Ann Oncol 2005;16:981-6.
15. Brenner H, Hakulinen T. Long-term cancer patient survival achieved by the end of the 20th century: most up-to-date estimates from the nationwide Finnish cancer registry. Br J Cancer 2001;85:367-71.
16. Engholm G, Gislum M, Bray F, Hakulinen T. Trends in the survival of patients diagnosed with cancer in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. Material and methods. Acta Oncol 2010;49:545-60.
17. Lim GH, Wong CS, Chow KY, Bhalla V, Chia KS. Trends in long-term cancer survival in Singapore: 1968-2002. Ann Acad Med Singapore 2009;38:99-105.
18. Gondos A, Arndt V, Holleczek B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. Int J Cancer 2007;121:395-400.
19. Dejardin O, Jones AP, Rachet B, et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: evidence from France and England. Health Place 2014;30:36-44.
20. Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, et al. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Gastroenterology 2013;144:918-25.

vidéo
audio
images
liens

Dépistage et prévention du cancer colorectal

Jean Faivre,
Sylvain Manfredi

La mise sur le marché de tests immunologiques de dépistage du cancer colorectal, leur facilité accrue d'utilisation et leur sensibilité bien plus élevée que le test au gaïac pourraient contribuer à diminuer fortement la mortalité par cancer colorectal dans la population à risque moyen.

Ce qui est nouveau

Les tests immunologiques de recherche d'un saignement occulte dans les selles sont plus performants pour le dépistage des cancers et des adénomes à risque élevé de transformation maligne.

Les tests immunologiques sont plus simples à manipuler, ne nécessitent qu'un prélèvement, ce qui rend la participation plus élevée.

Les études médico-économiques concluent à la supériorité des tests immunologiques.

Le remplacement des tests au gaïac, préconisé par la HAS depuis 2008, est désormais effectif.

Toutes les conditions justifiant la mise en place d'une politique de dépistage et de prévention sont remplies par le cancer colique : il est fréquent (42 000 nouveaux cas en France en 2012), grave (on ne guérit actuellement qu'un cancer sur deux) et, s'il est diagnostiqué au début, il est habituellement guéri par l'exérèse chirurgicale. C'est un cancer qui a la particularité d'être très souvent précédé par une tumeur bénigne, le polype adénomateux. En moyenne, ce dernier met de 10 à 20 ans pour se transformer en cancer, et est le plus souvent asymptomatique. Le cancer colique peut être prévenu par la détection et l'exérèse des adénomes. Enfin, il existe une stratégie de dépistage reposant sur la recherche d'un saignement occulte dans les selles, qui a montré son efficience pour diminuer la mortalité par cancer colique.

À court terme, une politique de dépistage et de prévention secondaire représente le moyen le plus sûr de faire évoluer le grave problème posé par ce cancer. La méthode de dépistage qui peut être proposée à l'ensemble d'une population à risque moyen, en bonne santé, doit être simple, acceptable, sans danger, peu coûteuse et d'efficacité démontrée. Les tests de recherche d'un saignement non visible dans les selles remplissent ces caractéristiques. Si le test est positif, il faut en rechercher la cause en faisant une coloscopie. Quant aux groupes à risque élevé, ils relèvent d'une stratégie de dépistage par coloscopie.

Dépistage dans la population à risque moyen

Cette population correspond aux individus de plus de 50 ans (6 % des cas surviennent avant 50 ans). À partir de 50 ans l'incidence augmente rapidement avec l'âge.

Test au gaïac

Le test au gaïac de recherche d'un saignement occulte dans les selles permet de diminuer la mortalité par cancer colorectal. La plupart des données disponibles proviennent de l'évaluation

Registre bourguignon des cancers digestifs, Inserm U866 ;
université de Bourgogne et CHU de Dijon, 21079 Dijon Cedex, France.
jean.faivre@u-bourgogne.fr

LE TEST IMMUNOLOGIQUE



FIGURE **Test OC-Sensor.**

du test Hemoccult. Deux petits fragments de selles (de la taille d'une lentille) sont prélevés sur 3 selles consécutives à l'aide d'une spatule. Le test est constitué d'un papier réactif imprégné de gaïac situé dans une petite plaquette en carton. Les plaquettes sont ensuite envoyées au centre de lecture. Une goutte d'une solution alcoolique d'eau oxygénée est déposée sur le papier buvard. En cas de positivité une coloration bleue apparaît. Celle-ci est parfois discrète, ce qui entraîne une certaine subjectivité dans l'interprétation du test dont la lecture n'a jamais pu être automatisée. Le taux de positivité du test dans une population de plus de 50 ans est en moyenne de 2 à 2,5 %. La spécificité est élevée, 98 à 99 %, la sensibilité médiocre proche de 40 % et la valeur prédictive positive est voisine de 10 % pour un cancer, de 25 % pour un adénome avancé (ou à haut risque de transformation maligne, adénome ≥ 1 cm et/ou avec dysplasie grave et/ou structure villeuse). Trois études contrôlées réalisées dans des populations bien définies (au Danemark, en Angleterre et en France) indiquent qu'il est possible de diminuer de 15 à 20 % la mortalité par cancer colique dans la population invitée à faire un test Hemoccult tous les 2 ans entre 50 et 74 ans.[1-3] Chez les participants au dépistage, la diminution de la mortalité se situe entre 33 et 39 %. Ce résultat est confirmé par une étude américaine faite chez des volontaires.

Tests immunologiques

La seconde génération de tests de recherche d'un saignement occulte dans les selles, les tests immunologiques, est supérieure aux tests au gaïac. Les tests immunologiques détectent l'hémoglobine humaine dans les selles grâce à des anticorps spécifiques. Certains sont quantitatifs et fournissent la quantité d'hémoglobine par millilitre de tampon. Ils permettent une lecture automatisée, adaptée aux grands nombres, minimisant l'erreur humaine et permettant un contrôle de qualité. Deux tests sont sur le marché européen : OC-Sensor (Eiken, Tokyo Japon) [*v.* figure] et FOB-Gold (Sentinel, Milan, Italie, pour Beckman Coulter, États-Unis).

Le test se présente sous la forme d'un petit tube à essai. En pratique, l'utilisateur prélève un échantillon de selle à l'aide d'un bâtonnet strié et l'introduit dans un tube contenant un tampon stabilisateur (un opercule contrôle la quantité de matières fécales dans le tampon). Les automates déterminent la concentration d'hémoglobine par millilitre de tampon. Les résultats des tests FOB-Gold et OC-Sensor (même technique de mesure) sont aisément comparables en tenant compte de la quantité de selles dans le tampon. Par exemple, un seuil de 150 ng/mL avec l'OC-Sensor correspond à 177 ng/mL avec le FOB-Gold. Il y a très peu de données comparatives sur ces tests. Il ne semble pas exister de différences majeures pour des seuils de positivité semblables. Une étude comparant les performances de ces deux tests est en cours aux Pays-Bas. Initialement, la globine, fragment de l'hémoglobine dosée par le test, n'était pas stable dans le tampon lorsque la température était élevée ou lorsque le délai entre le prélèvement de selles et l'analyse dépassait 5 jours. Depuis, les tampons ont été améliorés. La stabilité de la globine ne pose plus de problèmes dans les 7 jours suivant le prélèvement jusqu'aux températures de 20-25 °C. En revanche, à partir de

30 °C, le test doit être lu dans les 4 jours.
Deux études randomisées où, par tirage au sort, les individus se voyaient proposer un test Hemoccult ou un test immunologique et deux études où les participants réalisaient à la fois les deux tests démontrent la supériorité des tests immunologiques.[4-7] Si l'on accepte un taux de positivité ne dépassant pas 4 % (*vs* 2,5 pour le test au gaïac), on multiplie par 2 le taux de détection des cancers colorectaux et par 3 à 4 celui des adénomes à haut risque de transformation. Une étude italienne, qui demande à être confirmée, suggère que le dépistage avec le test immunologique permet de diminuer l'incidence du cancer colorectal.[8] De plus, les deux études néerlandaises indiquent que le taux de participation est plus élevé avec le test immunologique qu'avec l'Hemoccult (60 % *vs* 50 %).[6, 7] Le test immunologique est plus simple à réaliser (un seul prélèvement, pas de contact direct avec la selle). Dans une étude de population néerlandaise au cours de laquelle il était proposé un test immunologique suivi d'une coloscopie, la sensibilité du test immunologique (OC-Sensor) au seuil de 100 ng/mL était de 75 % pour les cancers – un progrès considérable par rapport au test Hemoccult – et de 29 % pour les adénomes à risque élevé de transformation maligne.
Le nombre de prélèvements a des conséquences en termes de coût, ce qui fait privilégier la stratégie à un seul prélèvement. En choisissant un seuil de positivité plus bas, 150 ng/mL avec le test OC-Sensor à un prélèvement, on obtient le même taux de détection des cancers qu'avec deux prélèvements. Plusieurs études médico-économiques ont été réalisées au cours des deux dernières années. Elles concluent toutes à l'efficience de ces tests immunologiques.[9, 10.]
Le test immunologique a un point faible. Comme il détecte des quantités d'hémoglobine plus faibles que l'Hemoccult, le taux de positivité est plus élevé, ce qui entraîne un nombre plus important de coloscopies (l'analyse des coûts comprend l'augmentation du nombre de coloscopies) . En France on fait environ un million de coloscopies par an. L'augmentation du taux de positivité de 2,5 à 4 % (avec un prélèvement et un seuil de positivité de 150 ng/mL avec OC-Sensor) entraînera 50 000 coloscopies supplémentaires. La rentabilité de ces coloscopies est élevée. On trouve un cancer toutes les 12 coloscopies et un adénome à risque élevé de transformation toutes les 3 coloscopies.[11]

La participation, un point essentiel

Le succès du programme de dépistage dépend des performances du test et de l'adhésion de la population. C'est un point majeur qui est souvent mal compris des cliniciens qui sont habitués à prendre en charge des sujets demandeurs de soins. Ce n'est pas le cas du dépistage qui s'adresse à de larges populations en bonne santé. Quelles que soient les performances du test de dépistage, il n'aura pas d'effet significatif sur l'incidence et la mortalité si la participation est faible. La participation et les performances du test immunologique expliquent que, dans deux études randomisées, la coloscopie[12] ou la sigmoïdoscopie[6] ne font pas mieux pour le dépistage des cancers dans une population prise dans son ensemble que les tests immunologiques. On peut estimer d'après les études disponibles qu'un taux de participation voisin de 50 % est un objectif à atteindre, quel que soit le test de dépistage. S'il n'y a pas de valeur seuil bien définie, c'est ce que suggèrent les études randomisées ou de cohorte rapportant une diminution de la mortalité et/ou de l'incidence. Les résultats de ces études randomisées doivent être reproduits pour avoir un programme efficient. C'est un objectif atteignable. Un taux de participation voisin de 50 % a déjà été obtenu par une dizaine de départements dans des régions très différentes.
Il était bien établi jusqu'à présent que pour obtenir en France un taux de participation élevé il était nécessaire d'associer la distribution du test par le médecin à l'envoi postal du test aux sujets qui ne consultent pas pendant la phase de distribution médicale. Cette relance postale avec test est à l'origine du quart des tests réalisés en France. On peut estimer que, sur les 4 000 cancers colorectaux découverts annuellement avec le test Hemoccult, 1 000 auraient été manqués en l'absence de relance postale avec test. D'autres stratégies de participation ont été évaluées en France. Aucune ne permet d'atteindre le niveau de la relance avec test. La relance postale est menacée. Un arrêté du 22 février 2013 a supprimé l'obligation d'envoi du test avec la deuxième relance. De ce fait, l'agence régionale de santé de la région Rhône-Alpes a décidé de ne plus accorder le budget de la relance postale. On ne peut accepter un programme de dépistage national à géométrie variable. De plus, il est inacceptable d'exclure les sujets n'ayant pas consulté dans la phase médicale. L'économie est modeste, puisqu'elle représente moins de 2 % du coût de la campagne, et les retombées sont dramatiques. Une analyse coût-efficacité en Bourgogne indique qu'une participation de 55 % de la population permet une baisse de mortalité de 18 %, alors qu'une participation de 35 % n'entraîne qu'une baisse de mortalité de 9 % et une augmentation du coût d'une année de vie gagnée de 85 %.[9]

Les limites du dépistage dans la population générale

Seule une petite partie de la population incluse dans un programme de dépistage en tirera bénéfice. Certaines personnes ayant un test positif subissent des examens complémentaires parfois nocifs alors qu'elles n'ont ni polype ni cancer. Les complications graves de la coloscopie sont possibles mais rares, moins d'une perforation pour 1 000 examens. Plus encore que pour la médecine curative, il faut s'assurer que le programme est bénéfique pour tous. Il nécessite une organisation rigoureuse et un processus d'assurance qualité mis en place par la structure responsable : lecture centralisée du test, évaluation de la qualité du suivi jusqu'au traitement dans le respect du cahier des charges national.
Rappelons que le dépistage classique n'est pas recommandé chez les sujets ayant :
– une symptomatologie digestive d'apparition récente ; il faut

proposer d'emblée une coloscopie ;
– un risque élevé ou très élevé de cancer colorectal *(v. infra)* ;
– une maladie grave rendant le dépistage inopportun.

Groupes à risque élevé ou très élevé

On décrit classiquement deux niveaux de risque : un risque élevé et un risque très élevé.

Risque élevé

Les sujets à risque élevé se répartissent en quatre groupes.

Parents du 1er degré de sujets atteints d'un cancer colique : le risque est en moyenne de 2.[13] Il dépend de l'âge de l'apparenté au moment du diagnostic et du nombre d'apparentés atteints, qui sont des éléments déterminants sur le niveau de risque. Il est multiplié par 4 si l'apparenté avait moins de 50 ans au moment du diagnostic ou s'il y a deux apparentés atteints ; il n'est multiplié que par 1,5 si l'apparenté avait plus de 65 ans au moment du diagnostic. Le dépistage endoscopique est recommandé chez les sujets ayant un apparenté atteint avant 65 ans ou au moins 2 apparentés atteints. Le risque de cancer colique se situe entre 10 et 25 %.

Antécédents familiaux d'adénome colique : l'estimation du risque commun de cancer colique chez les apparentés de patients ayant des adénomes se situe autour de 2.[14] Il ne concerne que les gros adénomes (> 1 cm). Le risque de cancer colique augmente avec le nombre d'apparentés ayant des adénomes et quand l'âge du diagnostic chez le cas index décroît. Les apparentés au 1er degré de patients ayant un gros adénome doivent bénéficier de la même prise en charge que les apparentés du 1er degré de patients ayant un cancer colique.

Antécédents personnels d'adénome ou de cancer colique : le risque de cancer colorectal métachrone est multiplié par 1,5 à 2 et persiste toute la vie. Il est recommandé de faire une coloscopie postopératoire si la coloscopie préopératoire n'a pas été complète, puis à 3 ans et tous les 5 ans.

Chez les sujets ayant un ou plusieurs adénomes de moins de 1 cm de diamètre, le risque ne diffère pas significativement de celui de la population générale. En revanche, il est augmenté après l'exérèse d'un adénome à risque élevé de cancer colorectal. La surveillance endoscopique est importante. Le risque de cancer colorectal est ramené à celui de la population générale avec un suivi de 3 ans dès l'exérèse puis tous les 5 ans. Le risque de cancer colorectal est multiplié par 4 en l'absence de surveillance coloscopique.[15]

Maladies inflammatoires : l'association entre la rectocolite ulcéro-hémorragique et le cancer colique est diversement estimée selon les études parce que le risque est fonction de l'étendue de la rectocolite, de sa durée et de l'âge au moment du diagnostic.[16] Après 7 à 10 ans d'évolution, le risque de cancer colique augmente de 0,5 à 1 % par an. Concernant la maladie de Crohn, le risque de cancer colique est aussi bien établi. Dans une méta-analyse récente de l'ensemble des études de population disponibles, le ratio d'incidence standardisé de cancer colique était de 1,8.

Risque très élevé

Ce risque ne concerne que les maladies héréditaires rares. On estime que 2 à 5 % des cancers colorectaux se développent dans ce cadre, essentiellement dans la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Lynch (*hereditary non polyposis colorectal cancer* ou HNPCC). Plusieurs gènes responsables d'agrégation familiale de cancers colorectaux ont été identifiés. Les altérations génétiques délétères des gènes *hMSH2, hMSH6* et *hMLH1* sont responsables du syndrome HNPCC, celles du gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*, situé sur le chromosome 5p) sont responsables de la polypose adénomateuse familiale. Pour les mutations du gène *APC*, le risque de cancer est extrêmement élevé, conduisant à pratiquer une coloprotectomie totale au début de l'âge adulte. La pénétrance de l'anomalie génétique est moins forte dans le syndrome HNPCC, ne nécessitant qu'une surveillance rigoureuse. Ces éléments soulignent l'intérêt de rechercher la mutation délétère lorsqu'une disposition familiale est suspectée chez le cas index, et de la proposer aux apparentés au 1er degré afin de mettre place un programme de dépistage adapté. Ces mesures préventives ont fait la preuve de leur efficacité. Plus récemment, une forme récessive de polypose familiale liée à une mutation du gène *MYH (mut Y human homolog)* a été mise en évidence ; cette mutation pourrait être responsable de 40 % des polyposes adénomateuses familiales atténuées en l'absence de mutation du gène *APC*. La recherche de mutation de ce gène doit être proposée en cas de polypose atténuée.

Conclusion

L'histoire du dépistage et de la prévention du cancer colorectal est déjà longue. C'est au début des années 1970 qu'il a été proposé de rechercher un saignement occulte dans les selles avec un test au gaïac baptisé Hemoccult. La nécessité d'évaluer

POUR LA PRATIQUE

▸▸ Le dépistage du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte a fait la preuve de son efficacité à condition que la participation soit élevée (plus de 45 %).

▸▸ L'implication active des médecins traitants et des médecins du travail est capitale puisque 90 % des tests qu'ils remettent sont faits.

▸▸ Les médecins généralistes commencent à recevoir les nouveaux tests de dépistage.

ce test dans de larges populations non sélectionnées sur une période d'au moins 10 ans a mis longtemps à s'imposer. Il a fallu attendre près de 30 ans pour que soient publiées deux études randomisées qui apportaient enfin la preuve qu'il était possible de diminuer la mortalité par cancer colorectal en faisant entre 50 et 74 ans un test Hemoccult tous les 2 ans.[2, 3] Point important, pour obtenir ce résultat il fallait que la participation soit d'au moins 50 %. Il a fallu encore une dizaine d'années pour que le dépistage du cancer colorectal soit généralisé en 2009. Les obstacles ne manquent pas pour faire entrer dans la pratique les résultats des études de santé publique. Il a fallu encore 7 ans après les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) pour que le remplacement du test Hemoccult par les tests immunologiques devienne une réalité. Les tests immunologiques commencent à être disponibles auprès de la Caisse nationale d'assurance maladie ou des structures de gestion. Mais la stratégie qui consistait à fournir tous les médecins généralistes en tests de dépistage en quelques jours a fait la preuve de ses limites. Les difficultés actuelles ne doivent pas démobiliser le corps médical.

Il est capital d'offrir la stratégie permettant d'obtenir la participation la plus élevée possible, c'est à la fois un objectif de santé publique et un objectif éthique. Un arrêté doit rétablir la seconde relance avec test. C'est à ce prix que pourront être atteints les objectifs d'une baisse de mortalité de 50 % et d'incidence de plus de 25 %. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Dépistage et prévention du cancer colorectal

Les études de population indiquent que la recherche d'un saignement occulte dans les selles en utilisant un test au gaïac permet de baisser la mortalité par cancer colorectal. Cependant ce test a été critiqué, en particulier pour sa sensibilité modeste. Pour cette raison, un intérêt a été porté à d'autres stratégies, en particulier les tests immunologiques. Il est maintenant bien établi que les tests immunologiques sont supérieurs aux tests au gaïac. Ils sont devenus la stratégie de dépistage du cancer colorectal et sont maintenant disponibles en France. La stratégie à un seul prélèvement est privilégiée. Étant donné les performances des tests immunologiques, on peut logiquement dire qu'un programme organisé utilisant ce test conduira à une plus forte diminution de la mortalité par cancer colorectal et permettra probablement de diminuer son incidence. Les études épidémiologiques ont permis d'identifier des sujets à très haut risque (formes héréditaires) et des sujets à haut risque. La coloscopie de dépistage est recommandée chez les apparentés au 1er degré de sujets atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome de plus de 1 cm de diamètre diagnostiqués avant 60 ou 65 ans ou ayant au moins 2 parents atteints, chez les sujets atteints d'une colite inflammatoire étendue ou ayant des antécédents personnels de cancer ou d'adénome à haut risque de transformation maligne.

SUMMARY Screening and prevention of colorectal cancer

Population-based studies have shown that guaiac faecal occult blood testing followed by colonoscopy in case of positivity can reduce colorectal cancer mortality. However attention has been given for alternative tests in particular to immunochemical faecal occult blood tests. It is now clear from available data that immunochemical tests outperform guaiac tests. They should be preferred for CRC screening. The one sample strategy has been adopted in most screening programmes. Given the superior performance characteristics of immunochemical, it is reasonable to assume that an organized programme using this type of test would lead to a greater reduction in colorectal cancer mortality and possibly of colorectal cancer incidence. Epidemiological studies allow us to define subjects at very high risk (genetic origin) and high risk for colorectal cancer. Colonoscopy screening is recommended in first degree relatives of patients with colorectal cancer or large adenoma diagnosed before 60 years or with two affected first-degree relatives, in subjects with an extended inflammatory bowel disease, or with a personal history of large bowel cancer or large adenoma.

RÉFÉRENCES

1. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. Gastroenterology 2004;126:1674-80.
2. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996;348:1472-7.
3. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 1996;348:1467-71.
4. Faivre J, Dancourt V, Denis B, et al. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. Eur J Cancer 2012; 48:2969-76.
5. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. Gut 2007;56:210-4.
6. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut 2010;59:62-8.
7. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology 2008; 135:82-90.
8. Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. Dig Liver Dis 2014;46:82-6.
9. Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Béjean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. Int J Technol Assess Health Care 2004;20:434-9.
10. Lejeune C, Le Gleut K, Cottet V, et al. The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. Dig Liver Dis 2014;46:76-81.
11. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C. Screening for colorectal cancer with immunochemical faecal occult blood tests. Dig Liver Dis 2012;44:967-73.
12. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. N Engl J Med 2012;366:697-706.
13. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer 2006;42:216-27.
14. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. Gastroenterology 2007;133:1086-92.
15. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. Gut 2012;61:1180-6.
16. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990;323:1228-33.

vidéo
audio
images
liens

Traitement chirurgical du cancer colorectal

Frédérique Peschaud

Dans le cancer du côlon, le traitement chirurgical, qui a peu changé, reste le traitement de référence en première intention.
La prise en charge du cancer du rectum a, en revanche, beaucoup évolué grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales et du traitement péropératoire.

Ce qui est nouveau

Dans les centres experts, la laparoscopie permet d'obtenir les mêmes résultats carcinologiques que la laparotomie pour la prise en charge chirurgicale des cancers colorectaux.

En dehors de l'occlusion colique, le rétablissement de la continuité digestive se fait toujours dans le même temps opératoire pour un cancer du côlon.

Pour le cancer du rectum, la conservation de l'appareil sphinctérien est fonction de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le sphincter. Certaines interventions avec anastomose basse (colo-anale) nécessitent une stomie transitoire de 6 semaines.

Pour le cancer du rectum, la réalisation d'une radiochimiothérapie préopératoire augmente les chances de conserver le sphincter.

Le risque de ce cancer est lié à la diffusion métastatique et à la récidive loco-régionale (surtout pour les cancers du rectum).

En France, le cancer colorectal est le 3e cancer le plus fréquent et le 2e le plus meurtrier, avec 42 000 nouveaux cas par an et plus de 17 500 décès. Le taux de survie global actuel est d'un peu moins de 60 % à 5 ans ; il passe à plus de 90 % pour les cancers de stade I (T1-T2N0M0).

Traitement chirurgical du cancer du côlon

Le traitement chirurgical des cancers du côlon a peu changé au cours des 30 dernières années, et les principes de base des types de résections envisageables sont admis par tous. Toutes les interventions peuvent se faire par laparoscopie ou laparotomie avec des résultats carcinologiques équivalents.[1]
La chirurgie est le traitement de référence des cancers du côlon en première intention. Actuellement des essais cliniques sont en cours pour juger de l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction (préopératoire) pour les cancers du côlon localement avancés (T3, T4). Nous aurons les résultats de ces essais dans quelques années (PRODIGE 22 FFCD).

Principes de la chirurgie carcinologique

Ce sont :
– exérèse de la tumeur colique avec des marges distales de sécurité de 5 cm ; exérèse en monobloc si un organe de voisinage est atteint ;
– ligature vasculaire à l'origine pour curage ganglionnaire (12 ganglions au moins doivent être analysés sur la pièce opératoire) ;
– rétablissement de la continuité digestive généralement dans le même temps opératoire.

Types de résection chirurgicale

Les différents types de résection sont illustrés par les figures 1 à 4 :
– tumeur du côlon droit ou du cæcum : colectomie droite, ligature

Chirurgie digestive et oncologique, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP,
92100 Boulogne-Billancourt, France.
frederique.peschaud@aphp.fr

de l'artère iléo-cæco-colo-appendiculaire à l'origine (fig. 1). Rétablissement de la continuité par anastomose iléo-colique dans le même temps ;
– tumeur du côlon transverse : colectomie transverse, ligature vasculaire correspondante, anastomose colocolique ou colectomie droite élargie et anastomose iléotransverse (fig. 2) ;
– tumeur de l'angle gauche : colectomie angulaire gauche, ligature artère colique supérieure gauche, et anastomose colocolique (fig. 3) ;
– tumeur du sigmoïde : résection sigmoïdienne ; ligature artère mésentérique inférieure avec anastomose colorectale (fig. 4).

Cas particulier : cancer du côlon gauche en occlusion

Cette situation, malheureusement assez fréquente, nécessite en urgence une stomie transitoire pour lever l'occlusion ; ensuite, le bilan du cancer est fait par coloscopie (par la stomie et l'anus) et par tomodensitométrie (TDM). Deux interventions sont possibles (fig. 5 et 6) :
– stomie première laissant la tumeur en place (fig. 5A), et, 8 à 10 jours après, ablation de la tumeur et de la stomie avec rétablissement définitif de la continuité digestive (fig. 5B) ;
– résection en urgence de la tumeur avec colostomie terminale, puis, 8 à 10 semaines après, rétablissement de la continuité (intervention de Hartmann) [fig. 6].

Principales complications postopératoires après chirurgie colique

Les fistules anastomotiques, correspondant à l'absence de cicatrisation de la suture digestive, surviennent dans moins de 10 % des cas et se manifestent par l'absence de reprise du transit intestinal, de la fièvre et des douleurs. Elles peuvent se traiter par antibiotiques, drainage radiologique mais peuvent nécessiter une réintervention avec stomie transitoire le temps de la cicatrisation.

Traitement chirurgical du cancer du rectum

La prise en charge des cancers du rectum a beaucoup évolué ces 20 dernières années. L'amélioration des techniques chirurgicales[2] et la prise en charge par radiochimiothérapie néoadjuvante (préopératoire)[3] ont permis la diminution des récidives locales et l'amélioration de la survie à long terme. Malgré ces progrès, les séquelles fonctionnelles postopératoires existent encore dans 10 à 60 % des cas.[4]
La prise en charge des adénocarcinomes du rectum est complexe, et plusieurs questions vont se poser rapidement :
– faut-il opérer d'emblée ou y a-t-il une indication de traitement néoadjuvant (préopératoire) ?
– l'appareil sphinctérien peut-il être conservé ?
– une stomie transitoire ou définitive sera-t-elle nécessaire ?
– ces traitements entraîneront-ils des séquelles ?

Rappels anatomiques

La localisation précise d'une tumeur du rectum s'apprécie par le toucher rectal, qui doit être réalisé impérativement par un chirurgien expert avant toute décision thérapeutique.
L'évaluation de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le sphincter est essentiel pour juger de l'indication éventuelle d'un traitement néoadjuvant (préopératoire) et des possibilités de conservation de l'appareil sphinctérien.
Il faut distinguer différents segments du rectum (fig. 7) :
– le bas rectum : 0 à 5 cm ou, mieux, à moins de 2 cm du bord supérieur du sphincter ;
– le moyen rectum : 5 à 10 cm, ou mieux 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
– le haut rectum : 10 à 15 cm ou, mieux, plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter.
Le rectum est entouré d'une atmosphère cellulograisseuse appelée le mésorectum contenant vaisseaux et ganglions lymphatiques qui est réséqué avec le rectum.

Indication d'un traitement préopératoire en réunion de concertation pluridisciplinaire

Voir page 784.

Principes de base de la chirurgie carcinologique

Ce sont :
– exérèse en monobloc de la tumeur et du mésorectum correspondant, ou protectomie avec *total mesorectal excision* (TME) ;[2] sa qualité influence le pronostic ;
– curage ganglionnaire avec ligature vasculaire emportant au minimum 12 ganglions (après radiochimiothérapie préopératoire, le nombre de ganglions peut être inférieur à 12) ;
– conservation sphinctérienne en fonction des possibilités d'obtenir une marge de sécurité suffisante sous le pôle inférieur de la tumeur ;
– préservation de l'innervation génito-urinaire.

Indications du type d'exérèse

Les facteurs essentiels de choix sont le siège, l'extension locorégionale du cancer, le morphotype du patient et l'expérience du chirurgien.

Interventions conservatrices appelées « résections antérieures »

Elles consistent à enlever tout ou une partie du rectum pelvien et conservent le canal anal. Elles se terminent par une anastomose appelée anastomose colorectale ou colo-anale. L'adjonction d'un réservoir colique (néorectum) permet d'améliorer la fonction intestinale.[5]
Pour prévenir les fistules anastomotiques (absence de cicatrisation entre les deux segments intestinaux raccordés), une dérivation temporaire est recommandée (iléostomie ou colostomie) qui sera fermée 6 semaines après l'intervention initiale. En

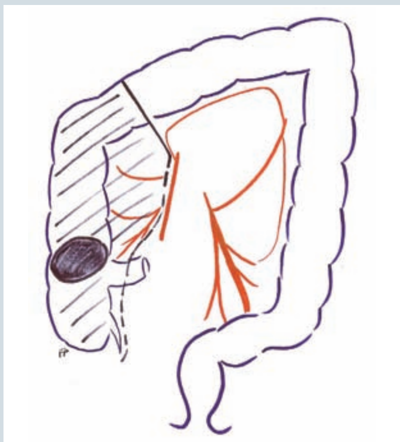


FIGURE 1 **Tumeur du côlon droit, colectomie droite.**

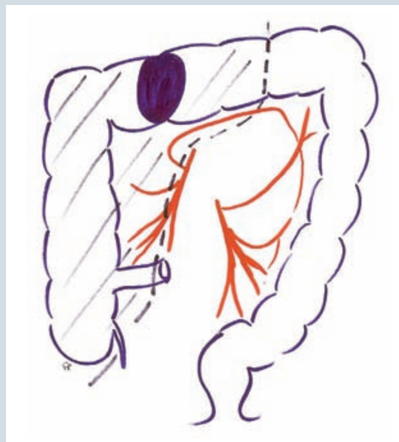


FIGURE 2 **Tumeur du côlon transverse droit, colectomie droite élargie.**

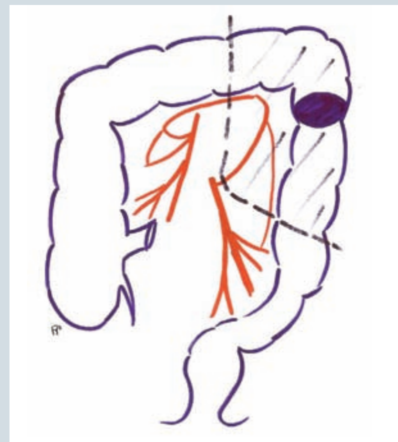


FIGURE 3 **Tumeur de l'angle colique gauche, colectomie angulaire gauche.**

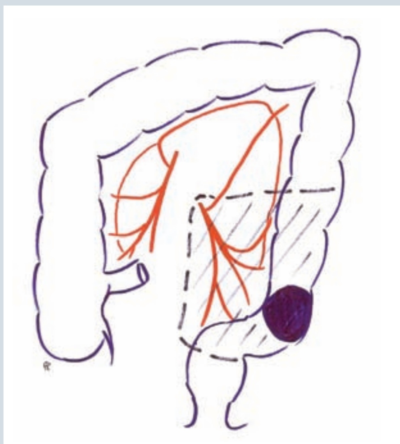


FIGURE 4 **Tumeur du côlon sigmoïde, sigmoïdectomie.**

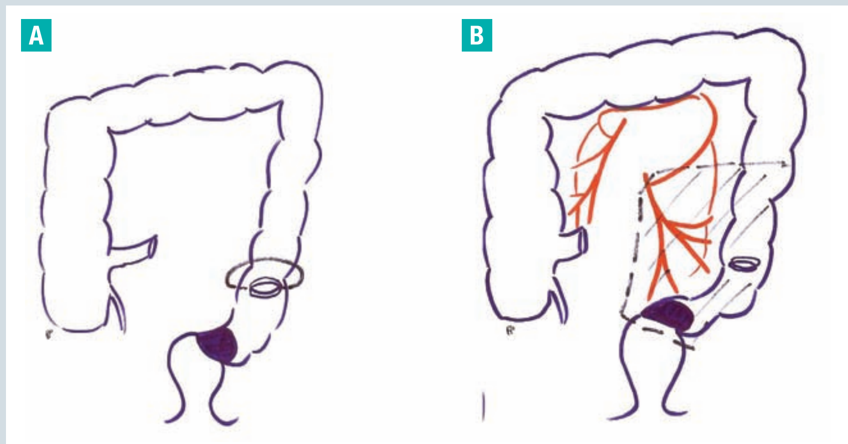


FIGURE 5 **Tumeur sigmoïde en occlusion. A) colostomie latérale première ; B) sigmoïdectomie et ablation de la colostomie.**

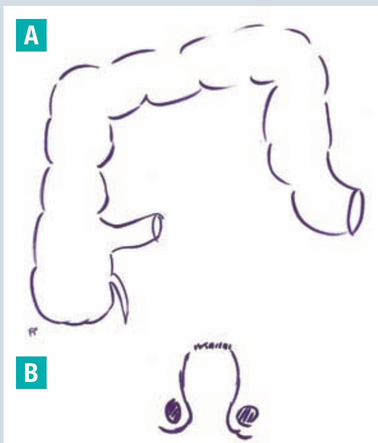


FIGURE 6 **Intervention de Hartmann. A) sigmoïdectomie ; B) colostomie terminale transitoire.**

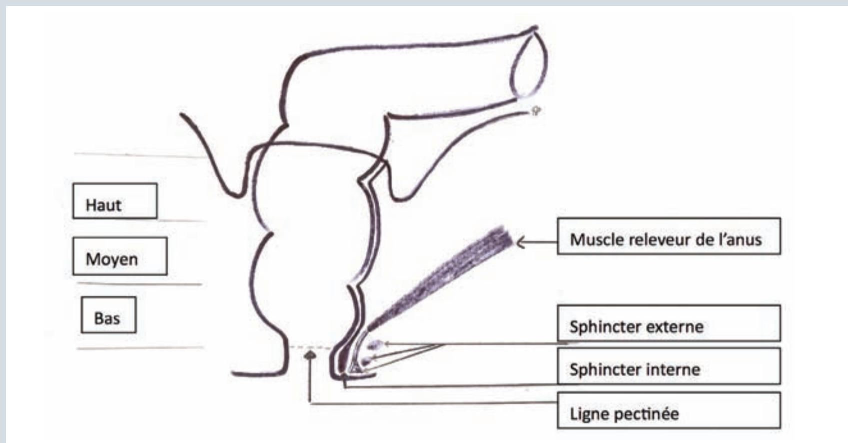


FIGURE 7 **Anatomie du rectum.**

cas d'iléostomie, il faut veiller aux risques de déshydratation et éduquer les patients au cours de l'hospitalisation.

Interventions non conservatrices appelées amputations abdomino-périnéales

Elles consistent à enlever le canal anal et l'appareil sphinctérien et se terminent par un anus artificiel colique définitif (colostomie iliaque gauche).
L'ensemble de ces interventions peut se réaliser par laparoscopie dans des centres experts, avec les mêmes résultats carcinologiques que la laparotomie.

En pratique

Pour les cancers du haut rectum (tumeur inaccessible au toucher rectal), on réalise l'exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion. Le rétablissement de la continuité se fait dans le même temps opératoire sans stomie par une anastomose colorectale.
Pour les cancers du moyen et bas rectum, on réalise une exérèse complète du mésorectum avec rétablissement de la continuité par une anastomose colo-anale protégée par une stomie transitoire.
Pour le cancer du très bas rectum, on réalise une exérèse complète du mésorectum et du sphincter interne de l'anus (résection intersphinctérienne) et une anastomose colo-anale.
Si la tumeur envahit les muscles releveurs de l'anus ou le sphincter externe, on réalise une amputation abdomino-périnéale avec colostomie iliaque gauche terminale définitive.

Résultats

Les fistules (absence de cicatrisation entre les deux segments intestinaux) sont plus fréquentes pour les anastomoses basses (entre côlon et canal anal), 15 % même en présence d'une stomie de protection. Elles sont traitées par antibiotique avec parfois une ponction radiologique ou chirurgicale. Elles retardent le rétablissement de la continuité.

Séquelles postchirurgicales

Des séquelles digestives persistent dans 25 à 50 % des cas, avec une augmentation du nombre des selles, une impériosité et des

Bilan diagnostique et préthérapeutique du cancer colorectal

La coloscopie totale, en l'absence de signes d'occlusion, permet de confirmer le diagnostic (biopsies) et de rechercher une localisation synchrone (7 à 10 % des cas). Elle doit être complète. Si la coloscopie n'est pas possible ou est incomplète, une coloscopie virtuelle par tomodensitométrie (TDM) peut être réalisée par des équipes entraînées.
Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) n'est pas un examen d'orientation diagnostique. Il sert de valeur de référence pour le suivi.
Le bilan radiologique repose sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste afin de réaliser le bilan d'extension à la recherche de métastases hépatiques, pulmonaires ou de carcinose péritonéale. En cas d'allergie, on peut réaliser une échographie hépatique (et une imagerie par résonance magnétique [IRM] hépatique en cas de doute à l'échographie) et une radiographie du poumon.
La TDM couplée à la tomographie à émission de positons (TEP-TDM) n'est pas systématique et n'est indiquée qu'après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, surtout en cas de suspicion de métastase sur la TDM.
S'il s'agit d'un cancer du rectum, une écho-endoscopie rectale et une IRM pelvienne sont réalisées en complément afin de prédire au mieux le stade de la tumeur (infiltration pariétale = T et envahissement ganglionnaire = N) ainsi que la marge de résection circonférentielle (MRC ou distance la plus courte entre la tumeur et le plan de clivage chirurgical). Ce dernier élément est un facteur pronostique majeur dans le cancer du rectum, et son évaluation préopératoire conditionne les indications de traitement néoadjuvant (préopératoire).[1]
Le bilan préthérapeutique identifie les comorbidités et évalue l'état général du patient (classification de l'Organisation mondiale de la santé) et la faisabilité des différentes options de traitement.
Au terme de ce bilan qui tente de prédire le stade TNM et la marge de résection circonférentielle (spécifique aux cancers du rectum), la décision thérapeutique est obligatoirement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. •

RÉFÉRENCE

1. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. J Clin Oncol 2011;29:3753-60.

troubles de la continence appeler le « syndrome de la résection antérieure ».
Des séquelles urinaires et sexuelles peuvent survenir malgré l'utilisation de techniques de préservation nerveuse. Des troubles de l'éjaculation, une impuissance, des dyspareunies peuvent survenir dans 40 % des cas. Des troubles urinaires permanents peuvent atteindre 17 % des patients opérés.
Il est important de prévenir les patients du risque de survenue de séquelles postopératoires.[4]

Conclusion

Après chirurgie du rectum, la mortalité opératoire est de 3 %. La survie à 5 ans varie avec le stade, de 90 % pour les stades I à 47 % pour les stades III. Le taux de récidives loco-régionales a diminué (< 7 %) mais domine le pronostic car ces récidives sont le plus souvent inaccessibles à un traitement curatif.

Cas particuliers du cancer colorectal métastatique

Un cancer colorectal peut se présenter d'emblée avec des métastases hépatiques (dites synchrones) dans 20 à 30 % des cas. Le risque de survenue ultérieure de métastases (dites métachrones) est de l'ordre de 30 à 40 %. L'exérèse chirurgicale est possible dans 25 % des cas et est indiquée si l'exérèse macroscopique et microscopique est réalisable. Le nombre des métastases n'est pas un facteur limitant, et toute discussion thérapeutique doit être faite en RCP avec des chirurgiens experts présents dès le début de la prise en charge. Le traitement chirurgical lorsqu'il est complet (résection dite R0) permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 30 %. •

POUR LA PRATIQUE

▸▸ Le bilan comporte une coloscopie et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne. En cas de cancer du rectum, il faut réaliser une écho-endoscopie rectale et une IRM pelvienne.

▸▸ Si la coloscopie est incomplète, il faut la refaire 6 mois après l'intervention.

▸▸ L'exérèse en monobloc, le curage ganglionnaire complet et le respect des marges distales et circonférentielles sont les garants d'une chirurgie de qualité, diminuant ainsi le risque de récidive loco-régionale et à distance.

RÉFÉRENCES

1. **Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al.** Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(3):210-8.
2. **Heald RJ, Husband EM, Ryall RD.** The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982;69:613-6.
3. **Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al.** Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006;24:4620-5.
4. **Wallner C, Lange MM, Bonsing BA et al.** ; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: a study from the Cooperative Clinical Investigators of the Dutch total mesorectal excision trial. J Clin Oncol 2008;26:4466-72.
5. **Dehni N, Tiret E, Singland JD, et al.** Long-term functional outcome after low anterior resection: comparison of low colorectal anastomosis and colonic J-pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1998;41:817-22.

RÉSUMÉ Traitement chirurgical du cancer colorectal

La décision thérapeutique dans le cancer colorectal doit être prise en réunion de concertation multidisciplinaire. Le traitement des cancers du côlon non métastatiques repose sur la chirurgie première avec exérèse complète, curage ganglionnaire et respect des marges distales. En cas d'envahissement ganglionnaire, une chimiothérapie adjuvante améliore la survie. Pour les cancers du rectum, la chirurgie peut être précédée d'une radiochimiothérapie pour les cancers localement évolués. Le taux de conservation sphinctérienne, dans des équipes entraînées, peut atteindre 90 %. L'amputation abdomino-périnéale n'est indiquée qu'en cas de tumeur envahissant le sphincter externe. Le facteur pronostique le plus important est le stade histologique (envahissement de la paroi intestinale et atteinte ganglionnaire). Si l'atteinte ne touche que la muqueuse, la guérison est de 100 %. Si la totalité de la paroi est atteinte, sans atteinte ganglionnaire, la survie est de 60 %. En revanche, si les ganglions sont atteints, la survie chute à 30-40 %. Enfin, des métastases hépatiques peuvent survenir dans 40 à 60 % des cas (synchrones dans 25 % des cas). Des possibilités thérapeutiques curatives peuvent être envisagées et sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire. La chirurgie des métastases hépatiques, lorsqu'elle est possible, peut permettre d'obtenir des taux de guérison de 30 % à 5 ans.

SUMMARY Surgical treatment of colorectal cancer

Any therapeutic decision in colorectal cancer must be taken by multidisciplinary coordination meeting. The treatment of non-metastatic colon cancer based on the first surgery with complete excision, dissection and respect distal margins. In case of node-adjuvant chemotherapy improves survival. For rectal cancer, surgery may be preceded by chemo radiotherapy for locally advanced cancers. The sphincter preservation rate in entrained teams can reach 90%. The abdominoperineal resection is indicated in cases of tumor invading the external sphincter.
In colorectal cancer the most important prognostic factor is the histological stage (invasion of the intestinal wall and lymph node involvement). If the breach only affects the mucosal healing is 100%. If the entire wall is reached, node negative the survival is 60%. However, if the lymph nodes are affected survival drop 30-40%. Finally in the presence of synchronous liver metastases curative treatment options can be considered and must be defined in the multidisciplinary coordination meeting. Surgery of liver metastases can achieve cure rates of 30% at 5 years.

F. Peschaud déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr

vidéo

audio

images

liens

Traitements péri-opératoires du cancer du rectum

Jean-Pierre Gérard*
Jérôme Doyen*
Karen Bénézery*
Bruno Borens**
Jean-Michel Hannoun-Levi*
Éric François***

La chirurgie, principalement, la résection totale du mésorectum, est le traitement de base du cancer du rectum. Les traitements péri-opératoires ont pour but la diminution des rares récidives locales et surtout celles des métastases à distance.

Le nombre de nouveaux cancers du rectum est voisin de 15 000 par an en France. En l'absence de métastase initiale, deux tiers de ces malades sont en vie à 5 ans.[1] Son traitement repose sur la chirurgie avec notamment la résection totale du mésorectum (technique appelée TME pour *total mesorectum excision*).[2] C'est un cancer d'une grande variété clinique car, selon que la tumeur est de stade T1, T2 ou T3 voire T4, de siège inférieur ou supérieur, antérieur ou postérieur, survient chez l'homme ou chez la femme, selon l'âge, etc., le type d'intervention (chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie) varie considérablement. Un bilan préopératoire minutieux s'impose avant toute décision qui au mieux est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La stratégie est en permanente évolution mais bien codifiée dans les guides de procédures nationaux notamment en France dans le *Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD)* en date de juillet 2013 pour le cancer du rectum.[3] On distingue clairement les traitements de référence (les standards) qui reposent sur des preuves cliniques validées par tous les experts et les options qui laissent plus de souplesse dans les décisions. C'est souvent en dernier ressort au malade bien informé que revient le choix d'une décision parfois délicate.[4]

* Service de radiothérapie, **service de radiodiagnostic, ***service d'oncologie médicale, Centre Antoine-Lacassagne, 06189 Nice Cedex 2, France.
jean-pierre.gerard@nice.unicancer.fr

Ce qui est nouveau

La chirurgie avec exérèse minutieuse sous contrôle de la vue du mésorectum (dite résection TME) associée à la chimio-radiothérapie néoadjuvante selon le protocole CAP 50 permet dans 95 % des cas d'assurer le contrôle local du cancer rectal. La complexité des tableaux cliniques (siège de la tumeur, stade, contexte général) impose un bilan initial exhaustif et une discussion pluridisciplinaire autour de la chirurgie qui demeure le traitement de base et qui a réussi techniquement à rendre rares les amputations abdomino-périnéales avec anus artificiel définitif.

Bien que relativement radiorésistant, l'adénocarcinome rectal peut être stérilisé par la radiothérapie (avec ou sans chimiothérapie). La recherche clinique actuelle tente en intensifiant (sans toxicité excessive) le traitement néoadjuvant de chimio-radiothérapie d'obtenir une réponse clinique complète. Si une telle disparition de la tumeur est observée notamment pour les tumeurs précoces (T2 et « petit T3 »), il semble possible de s'orienter vers des traitements conservant tout le rectum (et l'anus). Cette approche est d'ores et déjà possible chez les malades inopérables ou à comorbidité élevée.

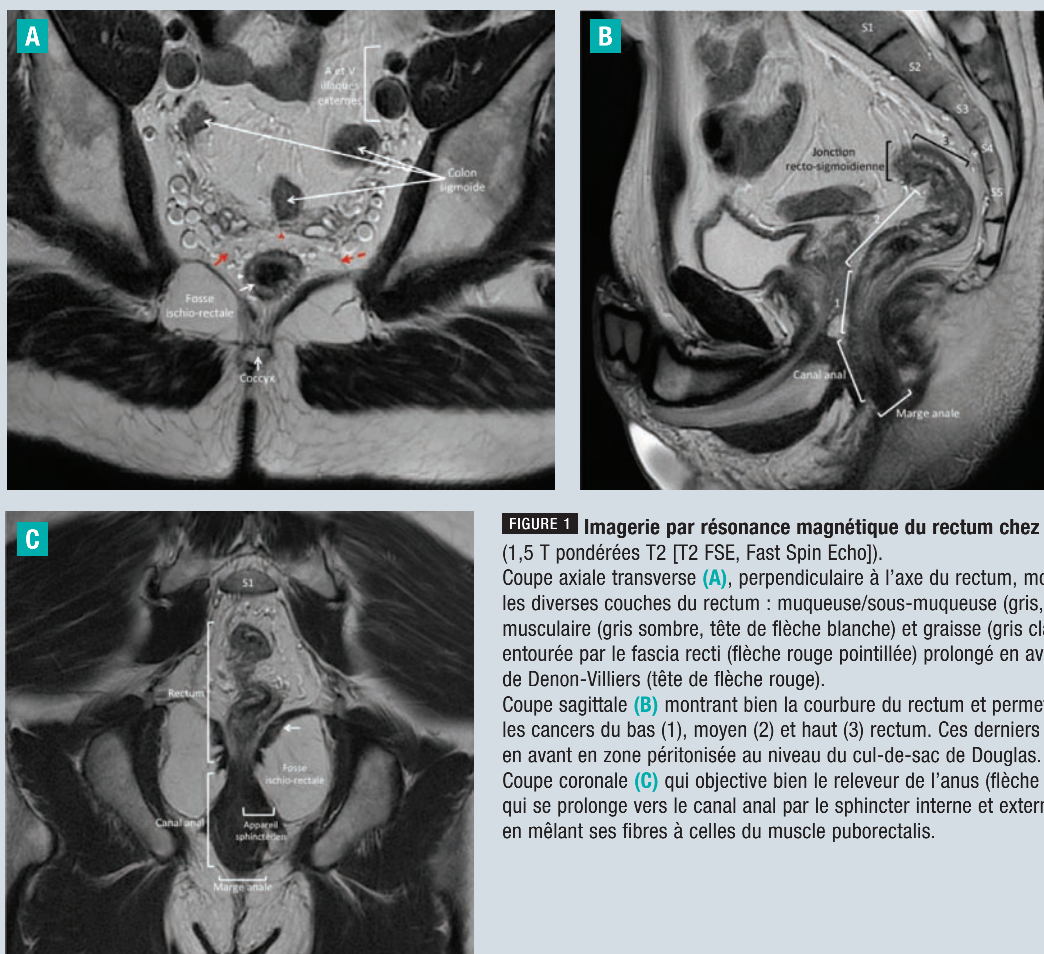


FIGURE 1 **Imagerie par résonance magnétique du rectum chez un homme** (1,5 T pondérées T2 [T2 FSE, Fast Spin Echo]).
Coupe axiale transverse **(A)**, perpendiculaire à l'axe du rectum, montrant les diverses couches du rectum : muqueuse/sous-muqueuse (gris, flèche blanche) ; musculaire (gris sombre, tête de flèche blanche) et graisse (gris clair, flèche rouge) entourée par le fascia recti (flèche rouge pointillée) prolongé en avant par le fascia de Denon-Villiers (tête de flèche rouge).
Coupe sagittale **(B)** montrant bien la courbure du rectum et permettant de distinguer les cancers du bas (1), moyen (2) et haut (3) rectum. Ces derniers siègent notamment en avant en zone péritonisée au niveau du cul-de-sac de Douglas.
Coupe coronale **(C)** qui objective bien le releveur de l'anus (flèche blanche) qui se prolonge vers le canal anal par le sphincter interne et externe de l'anus en mêlant ses fibres à celles du muscle puborectalis.

Optimiser les résultats de la chirurgie, mais à quel prix ?

Les traitements péri-opératoires se fixent deux objectifs principaux : diminuer les récidives locales devenues actuellement rares (voisines de 5 %) et diminuer le nombre de métastases qui sont la cause quasi exclusive de décès par cancer.[5] Une clé de ces associations est son bon rapport bénéfices-risques. Le bénéfice étant parfois modeste, il faut que la toxicité, les contraintes voire le coût de ces traitements périopératoires soient optimisés au maximum. Un des voies actuelles de progrès thérapeutique se fixe comme objectif de réduire le taux de colostomies définitives, voire d'éviter les opérations de résection TME, remplacées après traitement préopératoire par une exérèse locale voire, en cas de réponse clinique complète, par une simple surveillance.

Avant de choisir le traitement, un bilan d'extension très précis s'impose

Le toucher rectal et l'endoscopie (colonoscopie totale à la recherche d'autres lésions) sont les examens de base. Ils sont complétés par l'imagerie notamment l'imagerie par résonance magnétique[6] (IRM) [fig. 1], mais aussi par l'échographie endo-rectale. Le but est de connaître le degré de pénétration de la tumeur dans la paroi rectale et de la classer T1 ou T2 (limitée à la paroi) ou T3 (étendue à la graisse périrectale), voire T4 (fixée aux organes de voisinage). L'extension ganglionnaire notamment dans le mésorectum (N0 ou N1-2) est importante à connaître mais les examens sont peu fiables, notamment en présence de petites adénopathies de moins de 8 mm. La biopsie prouve le

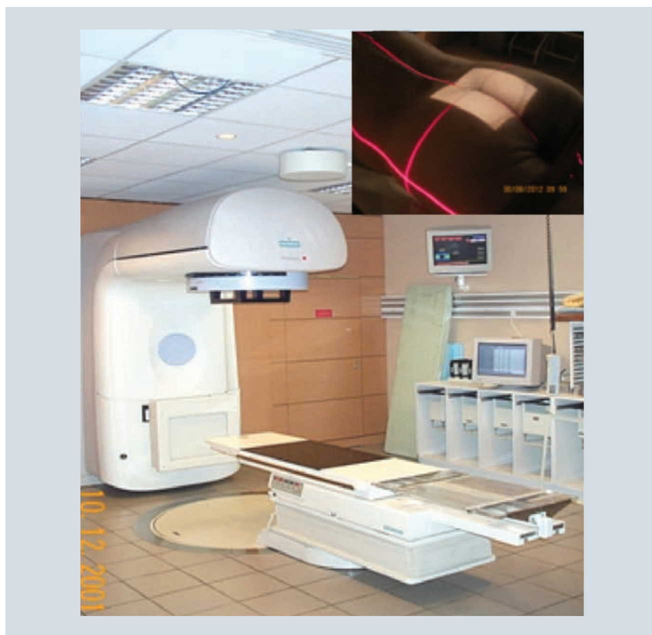


FIGURE 2 **Accélérateur linéaire de particules** produisant des rayons X de 6 à 20 MV. Le patient est positionné sur la table de traitement avec grande précision à l'aide de lasers de centrage.

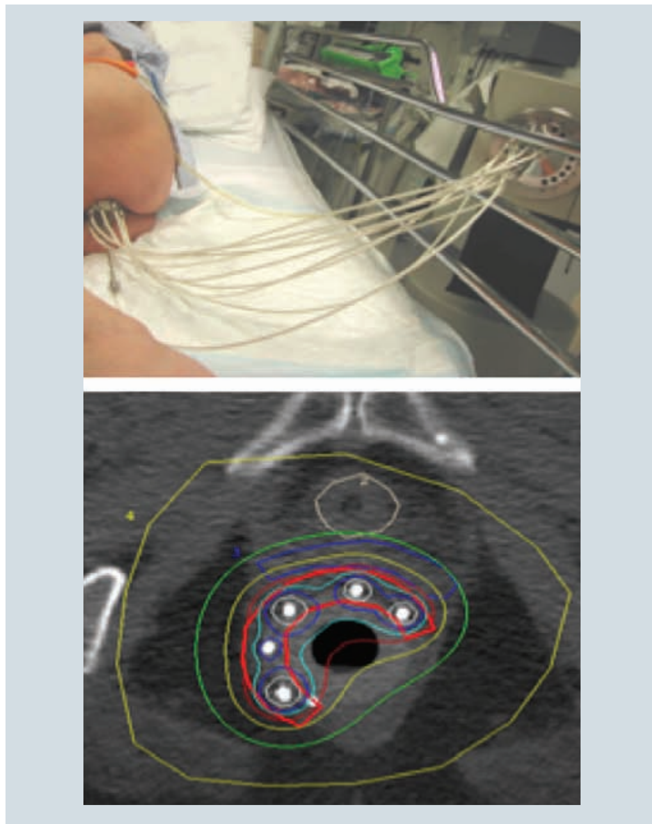


FIGURE 3 **Curiethérapie interstitielle,** technique à haut débit de dose utilisant un applicateur périnéal et un projecteur de source à l'iridium 192. Cette technique nécessite une anesthésie générale.

cancer, de type adénocarcinome, et précise son degré de différenciation. Les examens de biologie moléculaire montrent la mutation éventuelle des gènes *KRAS, BRAF* et une éventuelle instabilité microsatellitaire (rare dans le cancer du rectum). Les notions biologiques ont, pour l'heure, au début du traitement, une influence modeste sur la stratégie. Le bilan général précise l'absence de métastase et le degré d'opérabilité du malade.

Des traitements péri-opératoires très variés et en évolution constante

La chirurgie permet de distinguer trois types d'interventions : l'amputation abdomino-périnéale qui impose une colostomie définitive, la résection antérieure qui enlève le rectum et conserve le sphincter (avec une fonction d'exonération parfois imparfaite) et l'exérèse locale qui préserve l'ensemble du rectum et de l'anus. Les traitements péri-opératoires sont proposés avant la chirurgie (néoadjuvants) mais parfois après (adjuvants).

Radiothérapie externe

Elle utilise des accélérateurs linéaires (fig. 2) qui permettent des irradiations en trois dimensions de type conformationnel (l'irradiation en modulation d'intensité n'a pas démontré sa supériorité) limitées au pelvis postérieur et épargnant les organes à risque au-dessus de la jonction S2/S3 (les rechutes locales au-dessus de S2 sont très rares). Ces irradiations préopératoires délivrent des doses de 50 Gy en 25 séances sur 5 semaines (dose de 45 à 60 Gy selon les cas et réduction du volume irradié après 44 Gy). Le plus souvent, cette irradiation est associée à une chimiothérapie concomitante à base de capécitabine (Xeloda 1 600 mg/m^2/j) qui se prend *per os* le jour des rayons, ce qui la fait préférer au fluoro-uracile en perfusion intraveineuse. En France, le protocole de chimio-radiothérapie le plus courant est appelé « CAP 50 ».[7] Des irradiations hypofractionnées ont été popularisées aux Pays-Bas et en Suède.[8] Ce protocole court délivre une dose de 25 Gy en 5 séances et 1 semaine, et est bien adapté à certains malades fragiles.

Curiethérapie (ou brachythérapie)

Elle utilise des sources d'irradiation placées au contact direct de la tumeur. Cette technique représente environ 10 % des actes de radiothérapie. On peut, dans les cancers du bas rectum, réaliser des curiethérapies interstitielles en implantant (sous anesthésie générale) à travers le périnée des aiguilles vectrices qui permettent une irradiation focalisée à l'aide d'iridium 192 à haut débit de dose (fig. 3). Cette « brachythérapie » peut aussi être réalisée pour les tumeurs du rectum inférieur et moyen avec l'appareil de contact Papillon (fig. 4) qui, par voie endoscopique trans-anale, délivre avec des rayons X de 50 Kv en ambulatoire des doses très fortes (30 GY en 2 minutes) parfaitement ciblées sur la tumeur.[9] Cette brachythérapie (iridium 192 – rayons X 50 Kv) est le plus souvent associée à la radiothérapie externe et permet sans toxicité majeure d'augmenter fortement la dose dans la tumeur.

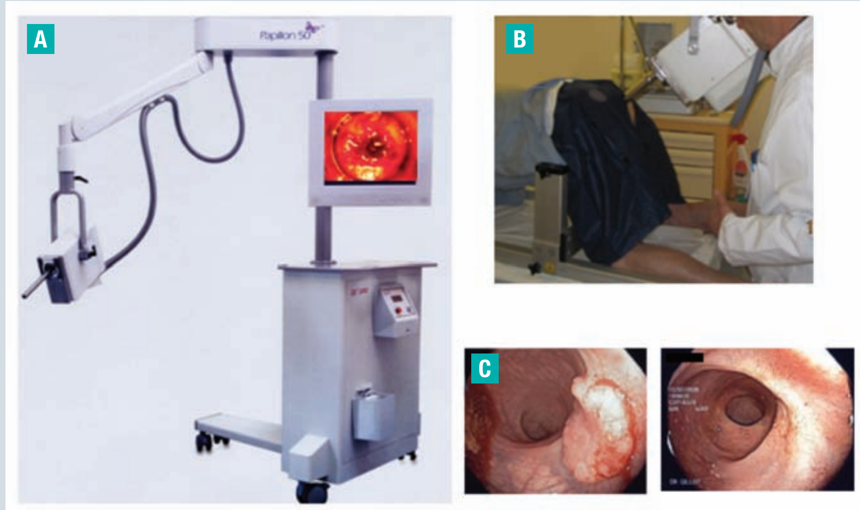


FIGURE 4 Radiothérapie de contact. Appareil **(A)** émettant des rayons X de 50 Kv. Application endoscopique trans-anale **(B)** réalisée en ambulatoire et distribuant en 2-3 minutes des doses voisines de 30 Gy. Vision endoscopique **(C)** d'un cancer T3b avant radiothérapie de contact et aspect de réponse clinique complète après association radiothérapie de contact et protocole CAP 50.

Chimiothérapie et biothérapies ciblées

En dehors de la chimiothérapie concomitante aux rayons, les antimitotiques peuvent être utilisés en situation adjuvante après la chirurgie pour tenter d'éviter l'apparition de métastases. Il n'existe pas actuellement de preuve irréfutable du bénéfice de ces chimiothérapies. Les protocoles les plus utilisés se rapprochent de ceux du côlon (5-FU-capécitabine-oxaliplatine) (*v.* p. 789). Les options sont FOLFOX 4 simplifié, XELOX ou LV5FU2. Les anticorps anti-VEGF (bévacizumab) ou EGFR (cétuximab) n'ont pas prouvé leur intérêt en l'absence de métastases.

Des stratégies thérapeutiques très variées selon le stade de la tumeur et le contexte

Cette stratégie est essentiellement orientée par le stade de la tumeur et par son siège notamment sa proximité du canal anal. L'objectif est de guérir ces malades sans colostomie définitive et sans séquelle iatrogène. Les indications décrites sont pour une très large part celles du chapitre « Rectum » du TNCD 2013.[3]

Tumeurs T1 N0 et polypes malins

L'exérèse locale sous anesthésie générale est l'option le plus souvent choisie notamment chez des patients fragiles. L'analyse histologique minutieuse de la pièce opératoire dicte la conduite ultérieure : surveillance en cas de tumeur peu infiltrante ou reprise chirurgicale de type TME si la tumeur s'étend à la musculeuse (pT2 avec risque d'essaimage lymphatique), voire radiothérapie adjuvante si le risque de maladie locale résiduelle n'impose pas une chirurgie lourde.

Tumeurs T2 N0-1

La résection du rectum selon le principe TME est le traitement standard. Si la tumeur est antérieure sur le bas rectum, la dissection plus délicate à ce niveau peut justifier le recours à une chimio-radiothérapie (type CAP 50) première. En cas de réponse clinique complète, le chirurgien peut parfois être amené à réaliser un geste plus conservateur : exérèse locale trans-anale. L'amputation abdomino-périnéale reste exceptionnelle.

Tumeurs T3 N0-1 ou T4

Le traitement standard est une résection compète du rectum précédée d'une chimio-radiothérapie de type CAP 50. Si la tumeur est très proche du canal anal et du sphincter, l'amputation abdominio-périnéale avec stomie définitive reste nécessaire dans 10 à 30 % des cas. Si la tumeur siège sur le haut rectum et qu'elle est de petit volume, une chirurgie première est possible comme pour un cancer du sigmoïde. Chez des patients âgés, la chimio-radiothérapie peut être remplacée par une radiothérapie seule et courte de type 25 Gy en 5 séances. Si sur la pièce opératoire on note un résidu tumoral important (marges de résection envahie [R1], envahissement ganglionnaire), une chimiothérapie adjuvante est discutée notamment chez des malades en bon état général.

Voies de recherche : améliorer la survie et préserver l'organe (tout le rectum)

Les échecs locaux autrefois dramatiques sont devenus rares. On observe encore, sans guère de progrès, la survenue de métastases notamment hépatiques et pulmonaires ; des essais randomisés testent actuellement, pour en réduire la fréquence, l'intérêt d'une chimiothérapie première dans les stades T3 ou T4 avant la chimio-radiothérapie et la chirurgie. En France, le protocole PRODIGE 23 utilise 6 cycles du protocole FOLFIRINOX. Si les résections antérieures évitent une stomie définitive, le fonction-

nement du néorectum n'est pas toujours idéal et le syndrome de la résection antérieure se traduit par des besoins impérieux, des selles fragmentées, voire des incontinences qui peuvent handicaper les gestes de la vie courante. Après chimio-radiothérapie première, on observe environ 20 % de pièces opératoires stérilisées notamment dans les tumeurs T2 ou T3 précoces. La recherche clinique s'oriente dans ces formes précoces vers une intensification du traitement néoadjuvant (soit par 6 cycles de chimiothérapie, soit par 3 séances de radiothérapie de contact). L'objectif est d'obtenir une réponse tumorale clinique si possible complète qui pourrait permettre de réaliser une exérèse locale trans-anale, voire une simple surveillance avec chirurgie TME de rattrapage en cas de reprise évolutive locale.[10] Chez les malades inopérables ou à haut risque chirurgical, cette approche conservatrice reposant en grande partie sur une radiothérapie associant télé- et brachythérapie est volontiers proposée. Le vieillissement inéluctable de la population devrait renforcer ces orientations conservatrices. •

J.-P. Gérard déclare avoir des liens durables ou permanents (contrat de travail, rémunération régulière…) avec l'entreprise Ariane Medical Systems.
J.-M. Hannoun-Levi déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour Elekta et Bebig et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par ces mêmes entreprises.
K. Bénézery, B. Borens et J. Doyen déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
É. François déclare avoir participé à des activités ponctuelles (conseil et conférences) pour les entreprises Roche, Merck, Sanofi, Novartis et Celgène ;
et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Roche, Merck et Novartis.

POUR LA PRATIQUE

▸▸ Toute rectorragie après 40 ans impose la réalisation d'un toucher rectal minutieux et une colonoscopie rapide pour faire la preuve du cancer rectal, de type adénocarcinome en règle générale.

▸▸ Après un bilan exhaustif notamment par imagerie (IRM, échographie endorectale, tomodensitométrie), l'avis du chirurgien s'impose et le choix thérapeutique souvent difficile devant des présentations très variées se fait en réunion de concertation pluridisciplinaire, en tenant compte des recommandations nationales.

▸▸ La chimio-radiothérapie préopératoire suivie d'une chirurgie réglée de type TME est le traitement de référence des cancers infiltrant la graisse périrectale (T3 N0-2).

▸▸ Ces traitements combinés assurent dans 95 % des cas le contrôle local de la tumeur. La lutte contre la survenue de métastases à distance repose sur la chimiothérapie adjuvante dont les résultats sont moins avérés que pour les cancers du côlon.

▸▸ Pour les petits cancers de stade T1 ou T2, voire « petit T3 », la recherche clinique s'oriente vers des traitements conservant tout le rectum. Ces traitements qui reposent en grande partie sur une radiothérapie bien focalisée sont déjà proposés chez les patients inopérables ou très fragiles.

RÉSUMÉ **Traitements péri-opératoires du cancer du rectum**

Le cancer du rectum se présente de façon très variée selon son siège, son stade et le contexte général. Avant toute décision, un bilan initial approfondi s'impose avec notamment endoscopie et imagerie (IRM). La chirurgie avec résection rectale selon le principe TME est le traitement de base. Elle est le plus souvent associée à une irradiation externe volontiers potentialisée par une chimiothérapie concomitante (capécitabine) selon le protocole néoadjuvant CAP 50 (durée 5 semaines). Dans certains cas, la radiothérapie de contact (50 Kv) ou la curiethérapie (iridium 192) permet d'augmenter sans toxicité gênante la dose de radiothérapie. La chimiothérapie adjuvante en cas de signes histo-pathologiques péjoratifs (protocole FOLFOX ou XELOX) est volontiers prescrite mais son efficacité, à la différence du côlon, n'est pas démontrée. Le taux de rechute local est devenu extrêmement faible ainsi que les amputations abdomino-périnéales avec colostomie définitive. Des essais de chimiothérapie (protocole FOLFIRINOX PRODIGE 23) de première intention sont en cours pour tenter de réduire le risque métastatique dans les cancers de stade T3 ou T4. Pour les tumeurs « précoces » (T2 ou « petit » T3), la recherche clinique tente d'intensifier le protocole CAP 50 par radiothérapie de contact ou chimiothérapie pour obtenir des réponses cliniques complètes et proposer une conservation du rectum (exérèse locale ou surveillance).

SUMMARY **Peri-operative treatments for rectal cancer**

Depending on its location or stage, rectal cancer may differ significantly. Before any treatment decision a careful work up is mandatory relying mainly on endoscopy and imaging (MRI). Surgery according to the TME principle is the cornerstone of treatment. Most of the time surgery is associated with external beam radiotherapy often combined with concurrent chemotherapy (capecitabine) according to the neoadjuvant regimen CAP 50 (5 weeks long). It is sometimes possible to escalate safely the dose of irradiation using contact X-ray brachytherapy 50 Kv or Iridium I92 interstitial brachytherapy. Adjuvant chemotherapy may be given in case of pejorative pathological findings but its benefit is not yet proven in contrast with colon cancer. Local recurrences are becoming unusual as is permanent APE surgery with permanent stoma. To reduce the risk of distant metastasis clinical trials are testing first line chemotherapy in T3-4 lesions. For early stage (T2- "small" T3) clinical trials try to achieve organ preservation. Intensification of CAP 50 either with more chemotherapy or radiation dose escalation using contact X-ray aim at achieving a clinical complete response followed by local excision or close surveillance.

RÉFÉRENCES

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 2015;385:977-1010.
2. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. Arch Surg 1998;133:894-9.
3. Société nationale française de gastro-entérologie. Thésaurus national de cancérologie digestive, 2013. www.tncd.org
4. de Gramont A. Cancer colorectal. Rev Prat 2010;60:1059-115.
5. Gérard JP, Bénézery K, Doyen J, François E. Aims of combined modality therapy in rectal cancer (M0). Recent Result cancer Res 2014;203:153-69.
6. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the «DISTANCE»? Radiology 2013;268:330-44.
7. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. J Clin Oncol 2012 20;30:4558-65.
8. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;30:638-46.
9. Gérard JP, Frin AC, Doyen J et al. Organ preservation in rectal adenocarcinoma (T1) T2-T3 Nx M0. Historical overview of the Lyon Sud – Nice experience using contact x-ray brachytherapy and external beam radiotherapy for 120 patients. Acta Oncol 2015;54:545-51.
10. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:822-8.

vidéo
audio
images
liens

Traitements adjuvants des cancers du côlon

Anne-Laure Pointet
Céline Lepère
Julien Taieb

Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante est clairement démontré chez les patients opérés d'un cancer de stade III mais aussi dans le cas de certains stades II à « haut risque » de récidive.

En l'absence de métastases viscérales, la chirurgie carcinologique est le seul traitement potentiellement curatif en dépit du risque de rechutes ultérieures. On peut expliquer schématiquement ce phénomène par la persistance de foyers tumoraux microscopiques non détectables en peropératoire, sur le site tumoral ou à distance, inévitablement laissés en place, qui, sous l'effet de facteurs favorisants tels que les facteurs de croissance nécessaires à la cicatrisation, aboutiront au cours du temps à la survenue de récidives essentiellement métastatiques. La chimiothérapie adjuvante a été développée dans le but d'empêcher la récidive en éradiquant précocement ces « micro-métastases », et d'augmenter ainsi la survie des patients. La classification histologique TNM (*v.* tableau) permet de hiérarchiser ces cancers en stades, dont le pronostic est très variable en fonction du degré d'extension tumorale et de la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire. Si les cancers coliques de stade I ont un excellent pronostic après chirurgie seule, il existe pour les cancers de stade II ou III un risque de récidive hétérogène, avec des survies à 5 ans pouvant varier de 84,7 à 44,3 %,[1] qui pourront être augmentées par la chimiothérapie adjuvante de respectivement 5 à 20 % en fonction du stade. Les indications précises d'un traitement adjuvant sont actuellement controversées pour les cancers de stade II et chez les patients âgés. La balance entre le bénéfice en survie et le risque de toxicité chimio-induite doit donc être finement évaluée par le clinicien en fonction des caractéristiques du patient et de son cancer, afin de lui proposer un traitement personnalisé et adapté (*v.* figure).

Validation de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers coliques de stade III

Les stades III correspondent aux tumeurs réséquées où le pathologiste a identifié la présence d'au moins une métastase ganglionnaire sur l'ensemble des ganglions prélevés, quel que soit le degré d'envahissement de la tumeur primitive (tout pT associé à pN1 ou pN2) et sans métastases à distance (pM0).

Ce qui est nouveau

De nouvelles données sur la durée optimale du traitement adjuvant devraient être prochainement disponibles grâce à l'essai IDEA évaluant la possibilité de raccourcir la durée de la chimiothérapie à 3 mois au lieu des 6 mois actuellement recommandés.

Une autre étude nommée IROCAS testera le schéma FOLFIRINOX, associant les trois principales molécules utilisées en cancérologie digestive (5-FU, oxaliplatine et irinotécan) chez les patients opérés d'une tumeur à haut risque de récidive (pT4 et/ou pN2).

Hôpital européen Georges-Pompidou, hépato-gastro-entérologie et oncologie digestive, 75015 Paris, France.
julien.taieb@egp.aphp.fr

TABLEAU

Taux de survie à 5 ans selon les stades du cancer du côlon

Stade	Groupe selon la classification TNM*			Taux de survie à 5 ans (%)
	Stade T	Stade N	Stade M	
I	T1 ou T2	N0	M0	93,2 %
IIa	T3	N0	M0	84,7 %
IIb	T4	N0	M0	72,2 %
IIIa	T1 ou T2	N1	M0	83,4 %
IIIb	T3 ou T4	N1	M0	64,1 %
IIIc	T	N2	M0	44,3 %
IV	T	N	M1	8,1 %

D'après la 6e édition de l'*American Joint Committee Cancer*, réf. 1.

Stade T. Tumeur primitive
T1 : tumeur envahissant la muqueuse
T2 : tumeur envahissant la couche musculeuse externe
T3 : tumeur envahissant les tissus non pariétaux péricoliques ou périanaux
T4 : tumeur envahissant les structures ou organes voisins
T : quel que soit le stade T

Stade N. Ganglions lymphatiques régionaux
N0 : pas d'envahissement ganglionnaire
N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions
N2 : envahissement de 4 ganglions et plus
N : quel que soit le stade N

Stade M. Métastase
M0 : pas de métastase à distance
M1 : présence de métastase(s) à distance

En 1990, une équipe a démontré pour la première fois qu'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluoro-uracile (5-FU), permettait d'éviter la récidive dans 20 % et le décès dans 15 % des cas.[2] L'étude MOSAIC[3] menée chez des patients opérés d'un cancer du côlon de stades II et III a ensuite permis de montrer que le schéma FOLFOX (association de 5-FU et d'oxaliplatine) permettait une diminution de 23 % du risque de rechute avec une amélioration de la survie globale de 4,3 %, comparé au LV5FU2 seul (acide folinique et 5-FU), à 6 ans de suivi pour les stades III. Le protocole FOLFOX offre globalement une tolérance correcte à l'ensemble des patients. Ses principales toxicités sont hématologiques, digestives, allergiques et neurologiques. L'induction d'une neuropathie périphérique sensitive au froid prédominant aux mains et aux pieds est constante et secondaire à l'oxaliplatine, et doit faire conduire à des adaptations de doses régulièrement par le chimiothérapeute. Cette neurotoxicité prévisible est réversible le plus souvent au long cours, cependant 18 % des patients présentent une toxicité significative (grade 2-3) à la fin du traitement et 5 % gardent une neurotoxicité séquellaire invalidante à long terme. Le protocole XELOX (association de capécitabine [fluoropyrimidine orale] à de l'oxaliplatine par voie intraveineuse) a également l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, et présente des toxicités similaires voire moindres, à l'exception du syndrome mains-pieds plus fréquent avec la fluoropyrimidine orale.[4] En 2015, les chimiothérapies par FOLFOX ou XELOX pendant 6 mois correspondent au traitement adjuvant standard pour les patients opérés d'un cancer du côlon de stade III.

Cancers coliques de stade II : une prise en charge adjuvante personnalisée

Les cancers de stade II regroupent les tumeurs classées pT3 et pT4, sans atteinte métastatique ganglionnaire (pN0) ou à distance (pM0) [*v.* tableau]. L'indication de chimiothérapie adjuvante reste sujette à débats pour ces tumeurs aux caractéristiques très hétérogènes et qui représentent environ un quart des cancers coliques diagnostiqués en France. L'étude QUASAR[5] a démontré qu'une chimiothérapie à base de 5-FU permettait un gain de survie globale d'environ 3 % par rapport à la chirurgie seule. Dans l'étude MOSAIC,[3] les stades II ne présentaient pas de bénéfice à la chimiothérapie par FOLFOX *versus* LV5FU2. Depuis, de nombreuses données épidémiologiques ont mis en évidence que les stades IIc (pT4b N0) avaient un moins bon pronostic que certains stades III (pT1-2 N1-2), soulignant le mauvais pronostic de certaines tumeurs de stade II. De ces constatations a émergé le concept de tumeurs de « stade II à haut risque » de récidive qui repose actuellement sur différents critères cliniques (tumeurs perforées ou en occlusion) ou anatomo-pathologiques (tumeurs pT4, moins de 12 ganglions examinés, adénocarcinome peu différencié, présence d'emboles veineux ou d'engainements périnerveux). Les stades II à haut risque bénéficiaient d'une augmentation non significative de la survie sans récidive dans l'étude MOSAIC.[3] La détermination

du statut microsatellite stable (MSS) ou instable (MSI) de la tumeur est également indispensable puisque les cancers de stade II au statut MSI ont un excellent pronostic spontané rendant encore plus discutable la réalisation d'une chimiothérapie. Globalement, il existe donc un bénéfice démontré et statistiquement significatif de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers coliques de stade II, en particulier s'ils sont à haut risque de récidive avec un statut MSS, même si ce bénéfice est limité en valeur absolue. Il faut donc bien peser les avantages et inconvénients du traitement pour chaque patient avant de le leur proposer. En 2015, le *Thésaurus national en cancérologie digestive*[6] recommande de discuter une chimiothérapie de type LV5FU2 ou capécitabine orale en cas de cancer colique de stade II à haut risque, de statut MSS, dans le cadre d'une « décision médicale partagée » avec le patient. Une surveillance simple est préconisée dans les autres cas (stade II à bas risque, MSI et patients âgés).

Échec des biothérapies en situation adjuvante

Plus récemment, les thérapies ciblées, efficaces dans le cancer colique métastatique, ont été testées en situation adjuvante en association au FOLFOX. Le bévacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF *(vascular endothelial growth factor),* n'a pas montré d'amélioration de la survie, de même que le cétuximab, anticorps monoclonal anti-EGFR *(epidermal growth factor receptor)*, comme l'a rapporté l'étude européenne PETACC8.[7]

Patients âgés : des indications « au cas par cas »

Une analyse poolée d'essais dispensant de la chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU chez des patients âgés de plus de 70 ans concluait à l'absence d'interaction entre l'âge et l'efficacité de la chimiothérapie, sans augmentation des effets toxiques dans cette population. Concernant le schéma FOLFOX, il apparaît bien toléré mais sans bénéfice en termes de survie.[8] Il est intéressant de noter que l'âge moyen au diagnostic de cancer colorectal est en France de plus de 70 ans, et que la définition de patients « âgés » est discutable et doit prendre en compte les comorbidités et l'espérance de vie présumée avant d'instituer le traitement, si possible au moyen une évaluation oncogériatrique spécifique.

Conclusion

En 2015, une chimiothérapie adjuvante ne peut être recommandée que pour les cancers coliques opérés de stade III et certains

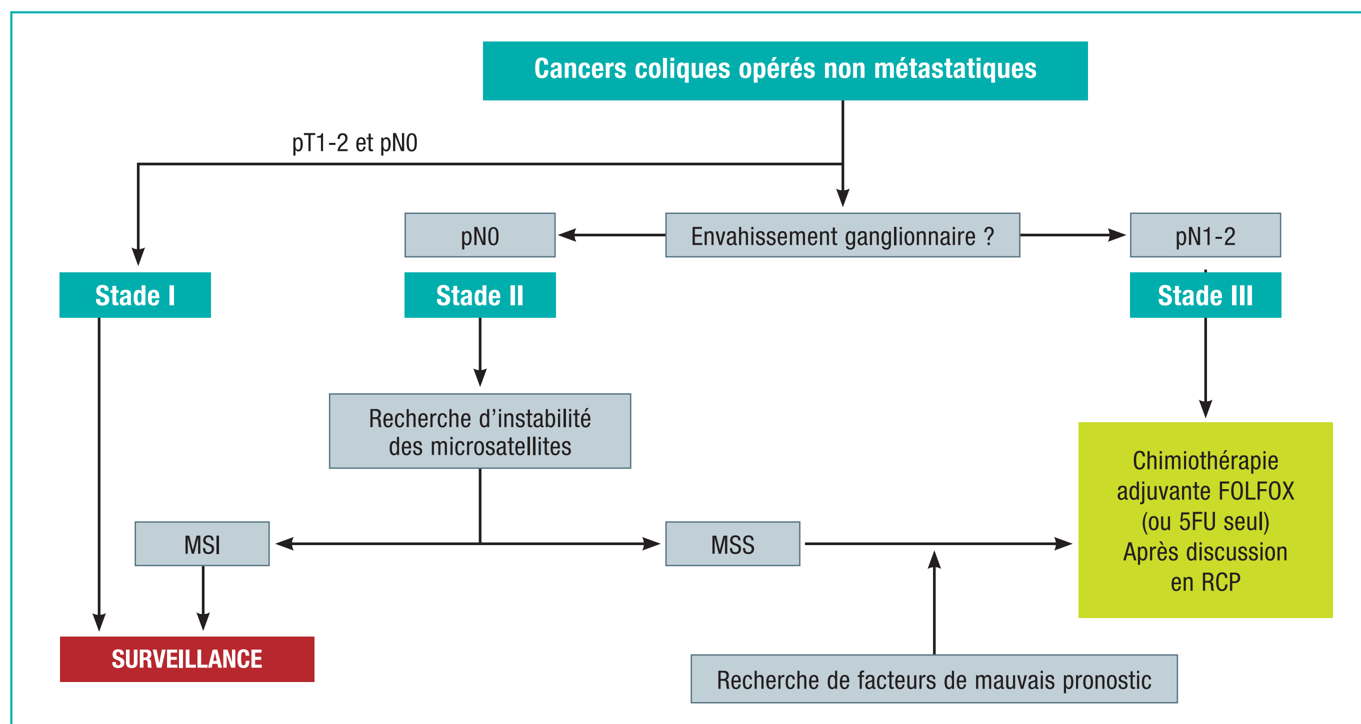


FIGURE **Proposition d'algorithme décisionnel pour l'indication de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du côlon opérés.**
Balance bénéfices-risques : prendre en compte les caractéristiques de la tumeur, les comorbidités, l'espérance de vie et le choix du patient.
Facteurs de mauvais pronostic : tumeurs perforées, en occlusion, pT4, moins de 12 ganglions examinés, adénocarcinome peu différencié, présence d'emboles veineux ou d'engainements périnerveux.
MSI : statut microsatellite instable ; **MSS :** statut microsatellite stable ; **RCP :** réunion de concertation pluridisciplinaire.

stades II, en particulier ceux à « haut risque » de récidive, pour une durée actuellement recommandée de 6 mois, et idéalement initiée dans les 2 mois suivant la chirurgie. Le 5-FU puis le schéma FOLFOX ont permis d'améliorer significativement la survie des patients opérés d'un cancer colique de stade III en diminuant le pourcentage de récidive de moitié (25 *vs* 50 %). L'indication d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU associée ou non à l'oxaliplatine n'est pas consensuelle pour les cancers coliques de stade II et doit être discutée au cas par cas pour les stades II à « haut risque » avec statut MSS. Les patients âgés de plus de 70 ans bénéficient d'une chimiothérapie à base de 5-FU sans surmorbidité significative. Au-delà des indications théoriques, le médecin doit évaluer consciencieusement la balance bénéfices-risques d'un traitement adjuvant au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans le futur, l'élaboration de scores prédictifs et pronostiques fondés sur des données biologiques et génétiques devrait aboutir à un traitement adjuvant encore plus personnalisé. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

POUR LA PRATIQUE

- La décision de chimiothérapie adjuvante dépend essentiellement du stade TNM de la tumeur mais doit s'inscrire dans une démarche globale et personnalisée.
- La chimiothérapie adjuvante par FOLFOX est le standard actuel et augmente significativement la survie des patients opérés d'un cancer colique de stade III.
- L'indication de chimiothérapie adjuvante par 5-FU dans les cancers de stade II doit se faire au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire, comme chez les patients de plus de 70 ans de stade II ou III.
- Actuellement, une chimiothérapie adjuvante, lorsqu'elle est indiquée, doit être idéalement initiée dans les 2 mois suivant la chirurgie, pour une durée totale de 6 mois.
- FOLFOX et LV5FU2 sont des schémas intraveineux administrés tous les 14 jours en hôpital de jour d'oncologie. La capécitabine est une fluoropyrimidine orale, en 2 prises quotidiennes, 2 semaines sur 3 et peut s'associer à une perfusion d'oxaliplatine toute les 3 semaines à l'hôpital.
- Les protocoles adjuvants utilisés dans les cancers coliques offrent globalement une bonne tolérance. Leurs principales toxicités sont hématologiques et digestives durant la période de traitement. Le FOLFOX induit une neuropathie périphérique sensitive au froid secondaire à l'oxaliplatine le plus souvent réversible au long cours. La capécitabine peut induire un syndrome mains-pieds nécessitant l'arrêt du traitement après avis du médecin spécialiste.

RÉFÉRENCES

1. **Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK.** Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol 2010;28:264-71.
2. **Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al.** Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990;322:352-8.
3. **Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer.** Abstracted from: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51. Cancer Treat Rev 2004;30:711-3.
4. **Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al.** Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-9.
5. **Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al.** Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370:2020-9.
6. **Société nationale française de gastro-entérologie.** Thésaurus de cancérologie digestive. http://www.tncd.org/
7. **Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al.** Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:862-73.
8. **Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al.** Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Onco 2012;30:3353-60.

RÉSUMÉ Traitements adjuvants des cancers du côlon

La chimiothérapie adjuvante a clairement démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans le cancer du côlon, et a permis la guérison d'un grand nombre de patients dans le monde du fait de la fréquence et du taux de mortalité des cancers coliques opérés. Une chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois associant un schéma à base de 5-FU et d'oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX) est indiquée dans les cancers coliques de stade III. Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante est plus faible dans les cancers coliques de stade II, mais elle doit être proposée en cas de stade II à « haut risque » de récidive. L'âge du patient est un facteur important à prendre en compte dans l'indication de chimiothérapie adjuvante. Les enjeux dans le futur seront d'établir des scores prédictifs et pronostiques afin de proposer un traitement adjuvant encore plus personnalisé.

SUMMARY Adjuvant treatment for resected colon cancer

Adjuvant treatment has clearly demonstrated its efficacy and safety in resected colon cancer patients, saving thousands of lives every year worldwide. Six months adjuvant chemotherapy combining 5FU and oxaliplatin (FOLFOX or XELOX regimens) is indicated in stage III colon cancer after surgical removal of the primary tumor. The benefit of adjuvant chemotherapy seems less evident in stage II colon cancer, but this treatment should be discussed in patients with «high risk» factors for recurrence. Patient's age is also an important factor for adjuvant treatment decision. The challenge in the future will be to establish predictive and prognostic scores able to offer an even more personalized adjuvant therapeutic approach.

vidéo
audio
images
liens

Traitement du cancer colorectal métastatique

Nicolas Williet, Marion Fovet, Jean-Marc Phelip

L'atteinte métastatique dans le cancer colorectal concerne surtout le foie. La prise en charge est conditionnée par le caractère d'emblée résécable, potentiellement résécable ou non résécable des métastases. Dans tous les cas, d'importants progrès ont été réalisés.

Ce qui est nouveau

Le pronostic du cancer colorectal métastatique, même non résécable, s'est considérablement amélioré durant ces 20 dernières années.

Des stratégies de traitement sont explorées pour améliorer la qualité de vie.

En cas de métastases non résécables, la réponse tumorale précoce et profonde est souhaitée car elle représente un facteur de bon pronostic et autorise un allègement du traitement, voire une pause thérapeutique, sans perte d'efficacité en termes de survie.

En France, le cancer colorectal est le 3e cancer le plus fréquent et concerne près de 42 000 nouveaux patients par an. Dans la moitié des cas, la maladie est métastatique dès le diagnostic ou le deviendra. C'est le foie qui est le plus souvent concerné par ces métastases (80 %). On distingue alors trois situations (fig. 1) :
– les métastases hépatiques d'emblée résécables dont le traitement est essentiellement chirurgical. Une chimiothérapie péri-opératoire peut être réalisée afin d'améliorer la survie sans récidive, et probablement d'augmenter le nombre de guérisons ;[1]
– les métastases hépatiques potentiellement résécables qui nécessitent une bi- ou trichimiothérapie (+/- thérapies ciblées) afin d'obtenir une réduction du volume tumoral suffisante pour permettre des marges de résection microscopiquement saines (R0) tout en préservant un volume résiduel de foie fonctionnel suffisant ;
– les métastases hépatiques non résécables pour lesquelles une chimiothérapie séquentielle au long cours est proposée dans le but de contrôler la maladie métastatique et de préserver la qualité de vie. Il s'agit de la situation de loin la plus fréquente (70 % des cas). Or, depuis plus de 20 ans, de nombreux progrès ont été faits dans cette situation. Les patients sont ainsi exposés de façon prolongée à la toxicité cumulative des traitements. Alors qu'auparavant le principal objectif thérapeutique reposait sur la survie, les données récentes suggèrent que la réponse tumorale première est importante puisqu'elle conditionne la possibilité d'une pause thérapeutique ou de l'allègement des traitements ainsi que le pronostic.

Prise en charge des métastases hépatiques d'emblée résécables

Principes et modalités

Les métastatases hépatiques du cancer colorectal sont d'emblée résécables dans 10 % des cas. Pour cela trois conditions sont nécessaires :
– l'atteinte hépatique doit être exclusive ou presque. En cas d'atteinte pulmonaire, les lésions doivent être peu nombreuses et accessibles à une résection ;

Service d'hépato-gastro-entérologie et d'oncologie digestive, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne Cedex 2, France.
j.marc.phelip@chu-st-etienne.fr

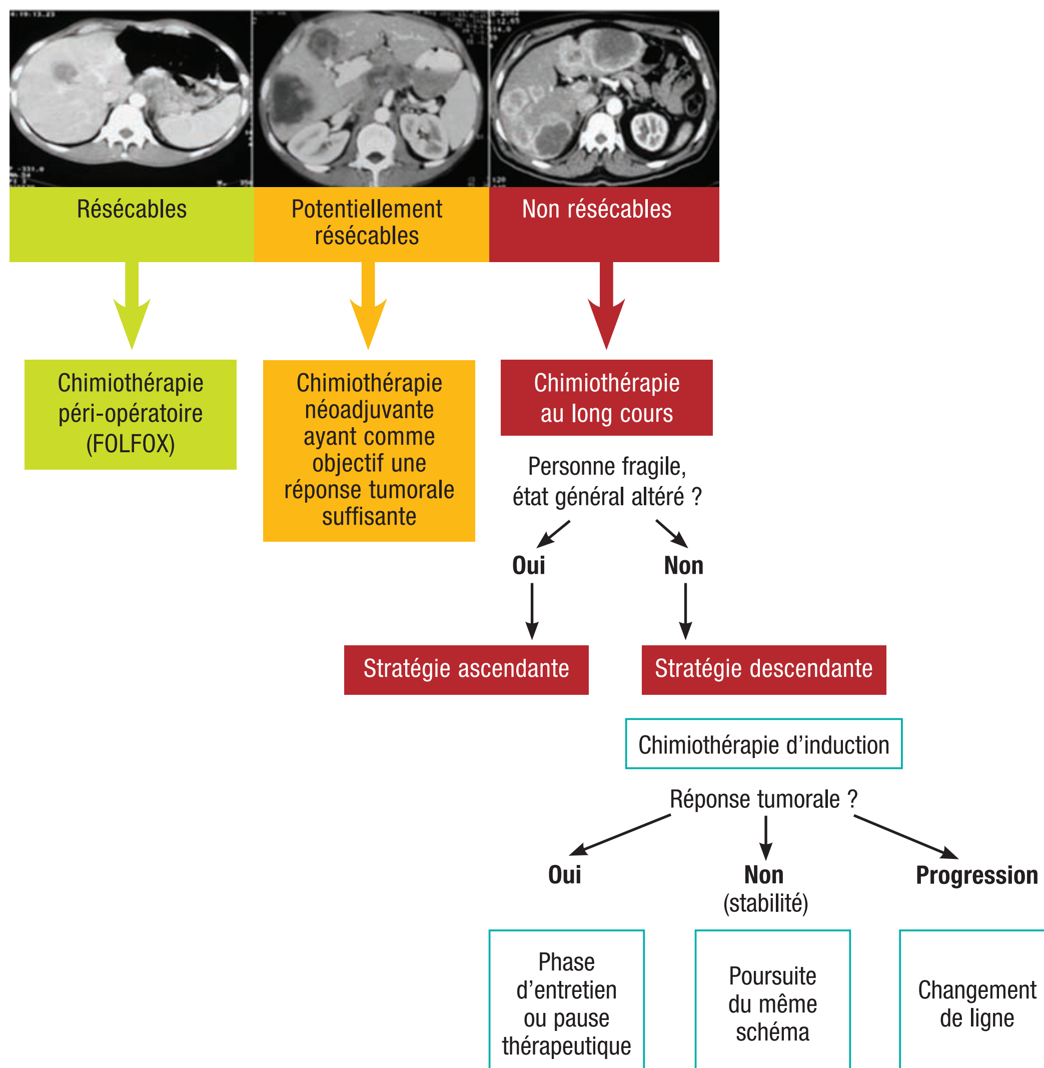


FIGURE Prise en charge des métastases hépatiques dans le cancer colorectal.

– il ne doit pas exister de contre-indication anatomique (envahissement des veines sus-hépatiques et/ou de la convergence biliaire) ;
– et le volume du parenchyme hépatique restant doit être suffisant (20 % de volume restant pour un foie sain, 30 % après chimiothérapie et 40 % en cas d'hépatopathie).

Cela implique la réalisation d'un bilan d'extension initial exhaustif comprenant une imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique. Si l'atteinte hépatique est importante, la résection se fait en deux temps chirurgicaux : d'abord la tumorectomie du foie gauche et la ligature de l'artère hépatique droite, permettant une hypertrophie secondaire du lobe gauche sain restant ; ensuite la résection des métastases du lobe droit (hépatectomie ou lobectomie).

Résultats

L'intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire est d'éliminer les micrométastases résiduelles, potentiellement présentes à distance du site de résection. Il a été démontré en 2008 que 6 cures de FOLFOX (5 fluoro-uracile [5-FU] + oxaliplatine) préopératoires suivi de 6 cures postopératoires améliorent la survie sans récidive à 5 ans par rapport à une chirurgie d'emblée.[1] Actuellement, ce schéma de traitement reste la référence et doit être discuté systématiquement en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant toute chirurgie hépatique lorsque les métastases apparaissent d'emblée résécables. À ce jour, il n'y a pas de bénéfice supplémentaire démontré à combiner le FOLFOX à une thérapie ciblée telle qu'un anti-angiogénique (bévacizumab) ou un anti-*epidermal growth factor receptor* (EGFR) [cétuximab,

TABLEAU

Principales toxicités liées à la chimiothérapie dans le cancer colorectal

Produits	Toxicité clinique	Toxicité biologique
LV5FU2*	Digestive (mucite, aphtes, diarrhée, nausées) Syndrome main-pied	Neutropénie, thrombopénie, anémie
Oxaliplatine	Neurotoxicité (dysesthésies au froid, hyposensibilité, voire déficit moteur [grade III])	Thrombopénie
Irinotécan	Fatigue Alopécie (20 %) Diarrhée dès J5	Neutropénie
Anti-angiogéniques**	Hypertension artérielle Protéinurie (voire néphropathie) Risque hémorragique augmenté (rare) Thrombose veineuse ou artérielle (rare) Retard de cicatrisation	Aucune
Anti-EGFR***	Éruption cutanée acnéiforme Réaction anaphylactique	Aucune

* **LV5FU2 :** 5-fluoro-uracile + leucovorine ; ** dont bévacizumab, aflibercept, régorafénib et ramucizumab ; *** cétuximab et panitumumab.
EGFR : *epidermal growth factor receptor.*

panitumumab] dans cette situation. La maladie doit être impérativement contrôlée avant la chirurgie. Des études ont montré l'absence de bénéfice de la chirurgie en cas de progression sous chimiothérapie néoadjuvante.[2] Dans cette situation, une seconde ligne de chimiothérapie doit alors être proposée.
Les effets secondaires de la chimiothérapie sont gérés de la même manière qu'en situation palliative (*v.* tableau). À noter que l'oxaliplatine est responsable d'une neurotoxicité cumulative débutant par des dysesthésies au froid. Ce cytotoxique est volontiers arrêté (ou fait l'objet d'une diminution de dose) avant la totalité des cures postopératoires pour ne pas induire de séquelles à long terme.

Prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques potentiellement résécables

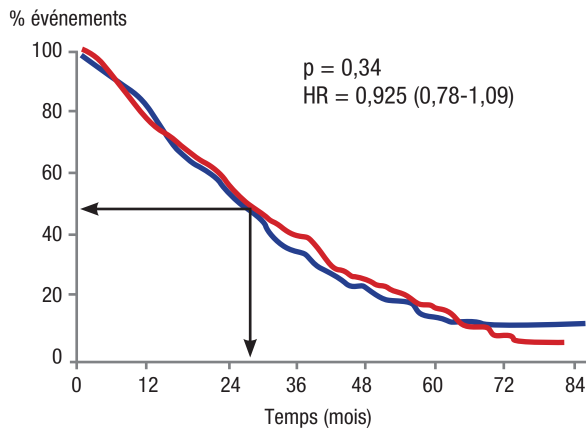
Principes et modalités

Sont potentiellement résécables les métastases nécessitant une diminution de volume (réponse tumorale) suffisante pour pouvoir être réséquées (résection R0) sans contre-indication anatomique ou fonctionnelle hépatique. La frontière entre les formes potentiellement résécables et non résécables est parfois difficile à déterminer et nécessite l'avis d'un chirurgien hépatique expert au cours d'une RCP de cancérologie digestive. Dans les grands essais randomisés récents, près de 10 % des patients jugés non résécables au diagnostic le sont devenus après une chimiothérapie systémique.[3]

Résultats

La réponse tumorale est évaluée par des critères radiologiques internationaux appelés RECIST. Elle est jugée significative (« objective ») lorsqu'il existe une diminution de plus de 30 % de la somme des diamètres des trois principales lésions métastatiques. Le 5-FU seul permet d'obtenir environ 20 % de réponse objective. Les chimiothérapies combinées (FOLFOX ou FOLFIRI) ont permis d'augmenter ces taux à environ 50 %. L'adjonction d'une biothérapie (anti-EGFR ou anti-angiogénique) permet actuellement une réponse objective de plus de 60 %.[3] La sélection des patients non mutés sur l'oncogène RAS traités par bichimiothérapie + anti-EGFR permet d'obtenir un taux de réponse objective de 80 %.[4]
L'intensification de ces traitements, validée en phases II et III, peut se faire en associant une trichimiothérapie (5-FU + oxaliplatine + irinotécan) +/- bévacizumab. Le profil de tolérance d'une telle association nécessite que le patient soit en bon état général et sans comorbidité. Au-delà du taux de réponse objective, la profondeur de la réponse influe logiquement sur le taux de résection secondaire. Un gain de 10 % pour la réponse objective se traduit par un gain de l'ordre de 2 % pour la résécabilité.
Les toxicités des biothérapies (anti-EGFR et anti-angiogéniques) sont différentes des chimiothérapies systémiques (*v.* tableau). Les anti-EGFR sont principalement responsables d'éruptions cutanées acnéiformes. Des soins locaux préventifs et une antibiothérapie locale ou systémique sont régulièrement prescrits pour

Survie globale



Bras	SG (mois) Médiane	IC à 95 %
CT + cétux	**29,9**	**27,0-32,9**
CT + bév	**29,0**	**25,7-31,2**

FIGURE 2 **Courbes de survie globale chez les patients atteints de métastases hépatiques du cancer colorectal non résécables.** Données issues de l'essai de phase III CALGB (ASCO 2014) comparant l'utilisation d'un anti-EGFR (cétuximab) par rapport à un anti-angiogénique (bévacizumab) en 1re ligne de traitement, associé à une bichimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) : pas de différence significatives en termes de survie globale (objectif principal) dont la médiane est d'environ 30 mois. **Bév :** bévacizumab ; **CT :** chimiothérapie ; **cétux :** cétuximab ; **EGFR :** *epidermal growth factor receptor* ; **HR :** *hazard ratio* ; **IC :** intervalle de confiance ; **SG :** survie globale.
D'après Venook AP (CAGB/SWOG). J Clin Oncol 2014;suppl: abstr LBA3

pallier cet effet indésirable, classiquement reconnu comme facteur prédictif de réponse tumorale. Les complications liées aux anti-angiogéniques sont rares, voire exceptionnelles (hypertension artérielle, protéinurie, thrombose et hémorragie).

Prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques non résécables

Principes et modalités

Le traitement des métastases non résécables repose sur la chimiothérapie systémique, dans le but de contrôler la maladie et d'améliorer les symptômes. La combinaison d'une bichimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) à une thérapie ciblée (anti-EGFR ou anti-angiogénique) reste la référence depuis 2004.[4, 5] Il n'y a pas de supériorité en termes de survie globale sur le choix de telle ou telle combinaison en 1re ligne.[3] Comme détaillé dans un autre chapitre de cette monographie (*v.* p. 802), l'utilisation d'un anti-EGFR est conditionnée par le statut mutationnel de l'oncogène RAS impliqué notamment dans la prolifération tumorale. La moitié des patients atteints de cancer colorectal sont porteurs de cette mutation qui contre-indique l'utilisation des anti-EGFR. Dans cette situation, la seule biothérapie utilisable en 1re ligne de traitement est un anti-angiogénique tel que le bévacizumab ; son bénéfice en termes de survie est maintenu pour la seconde ligne et les lignes suivantes (traitement par régorafénib), selon le concept validé de « blocage continu de l'angiogenèse ».[6] En l'absence de mutation RAS, l'espérance de vie actuelle d'un patient atteint de métastases hépatiques non résécables d'un cancer colorectal est de 30 mois. En cas de mutation RAS (qui ne peuvent pas bénéficier d'un anti-EGFR), elle est d'environ 25 mois (fig. 2). Des stratégies cherchant à améliorer la qualité de vie de ces patients sans en altérer le pronostic continuent d'être explorées.

Stratégie ascendante *versus* descendante

En cas de patients fragiles et/ou à l'état général altéré, une stratégie ascendante est privilégiée. Une monochimiothérapie à base de fluoropyrimidine (LV5FU2 ou sa prodrogue orale, la capécitabine [Xeloda]) peut être débutée, éventuellement associée au bévacizumab (seule biothérapie validée dans cette indication), avec une bonne tolérance notamment chez les personnes agées.[7] Et seulement en cas de progression radiologique, l'oxaliplatine (FOLFOX) ou l'irinotécan (FOLFIRI) sont ajoutés. La stratégie inverse, dite descendante, est réservée aux patients en bon état général sans comorbidité. Elle consiste à débuter par une polychimiothérapie plus intensive associant trichimiothérapie + bévacizumab, ou bichimiothérapie + bévacizumab ou anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab), puis d'alléger successivement le traitement en l'absence de progression. Les résultats de l'essai randomisé italien TRIBE sont prometteurs avec une survie globale allant jusqu'à 41 mois dans le groupe des patients ayant obtenu une réponse objective, le plus souvent précoce (60 %).[8] On estime que le maximum de la réponse est obtenu autour de la 8e cure. Après ces traitements d'induction, on peut proposer une pause thérapeutique ou un allègement (traitement d'entretien). La durée de cette pause ou du traitement d'entretien est d'autant plus longue que la réponse objective a été forte. Un essai français (HIGH-LIGHT) a été débuté pour évaluer directement les deux stratégies « ascendante » *versus* « descendante » (avec trichimiothérapie + bévacizumab en 1re ligne).

Intérêt de la résection de la tumeur primitive

Lorsqu'il existe des complications au moment du diagnostic (hémorragie, perforation, occlusion), l'indication opératoire du cancer primitif est retenue malgré la présence de métastases. En cas de primitif asymptomatique, il semble que la résection du primitif soit un facteur pronostique important, d'après des données d'études rétrospectives.[9] Cet élément fait actuellement l'objet d'une évaluation prospective.

Conclusion

En 20 ans, beaucoup de progrès ont été réalisés dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique. Des stratégies de traitement continuent d'être explorées pour permettre un allègement thérapeutique et ainsi améliorer la qualité de vie de ces patients. Il existe un *Thésaurus national de cancérologie digestive* consultable sur le web où les détails de cette prise en charge sont disponibles en libre accès et régulièrement mis à jour.[10] •

RÉSUMÉ **Traitement du cancer colorectal métastatique**

Le pronostic du cancer colorectal métastatique s'est amélioré en l'espace de 20 ans grâce à une meilleure compréhension des objectifs thérapeutiques et au développement de nouvelles molécules telles que les thérapies ciblées. Dans 80 % des cas c'est le foie qui est le siège de métastases et qui conditionne le pronostic. Le caractère d'emblée résécable, potentiellement résécable ou non résécable des métastases hépatiques (et/ou extrahépatiques) doit être initialement identifié car il détermine le type de chimiothérapie systémique à réaliser. En cas de métastases hépatiques d'emblée résécables, 6 cures de FOLFOX (5 fluoro-uracile + oxaliplatine) sont administrées avant et après chirurgie afin de « nettoyer » l'organisme des micrométastases potentielles. En cas de métastases hépatiques potentiellement résécables, l'objectif de la chimiothérapie est d'obtenir une réponse tumorale significative pour permettre des marges de résection microscopiquement saines tout en laissant assez de parenchyme hépatique fonctionnel. En cas de métastases non résécables, l'obtention d'une réponse tumorale ou plus largement d'une maladie parfaitement contrôlée sous chimiothérapie d'induction autorise à alléger les traitements lors de phases dite d'entretien ou à proposer une pause thérapeutique chez certains patients sélectionnés, sans altérer leur pronostic.

SUMMARY **Management of metastatic colorectal cancer**

Prognosis of metastatic colorectal cancer has dramatically improved during these two last decades, through a better understanding of therapeutic goals and the development of news drugs such as biologics. The character resectable, potentially resectable or not resectable of colorectal cancer liver metastasis should be considered at baseline because it determines the systemic chemotherapy which will be conducted. Considering resectable metastasis, 6 courses of FOLFOX (5 fluoro-uracil + oxaliplatin) will be administered before and after surgery in the goal of « cleaning » the body from the potential micrometastasis. In potentially resectable liver metastasis, the objective of the chemotherapy will be to get a tumor shrinkage, enabling microscopically complete resection while leaving enough functional hepatic parenchyma. In case of unresectable metastasis, obtaining a tumor response with an intensive induction chemotherapy is the guarantee of a good disease control, and authorizes to light treatment during a maintenance period, or a therapeutic break in selected patients, without altering the prognosis.

POUR LA PRATIQUE

▸▸ Au stade métastatique, le pronostic du cancer colorectal s'est nettement amélioré avec une espérance de vie de 30 à 60 % à 5 ans pour les formes résécables, et une médiane de survie entre 25 et 40 mois pour les autres.

▸▸ Déterminer le caractère résécable, potentiellement résécable ou non résécable des métastases hépatiques est fondamental car cela influe totalement sur la prise en charge.

▸▸ Les formes résécables peuvent bénéficier de 6 cures de FOLFOX préopératoires et 6 cures postopératoires pour améliorer la survie sans récidive.

▸▸ Les formes potentiellement résécables doivent bénéficier de la chimiothérapie offrant le plus grand taux de réponse tumorale, c'est-à-dire une diminution du volume tumoral suffisante pour permettre une résection microscopiquement saine.

▸▸ Les patients ayant des métastases non résécables (80 % des cas) doivent bénéficier d'une stratégie de chimiothérapie adaptée à leur état général et à leurs comorbidités.

▸▸ Une réponse objective sous chimiothérapie d'induction est souhaitée même dans les formes non résécables, afin de proposer dans un second temps un allègement de traitement (phase d'entretien) ou une pause chez des patients très sélectionnés.

N. Williet et M. Fovet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
J.-M. Phelip n'a pas transmis de déclaration d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008;22;371:1007-16.
2. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004;240:1052-61.
3. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). J Clin Oncol 2014;32:5s (suppl; abstr LBA3).
4. Douillard JY, Oliner K, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;12;369:1023-34.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;3;350:2335-42.
6. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:29-37.
7. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1077-85.
8. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2014;23;371(17):1609-18.
9. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomised trial Federation francophone de cancérologie digestive 9601. Eur J Cancer 2013;49:90-7.
10. Phelip J, Bouché O, Conroy T, et al. Cancer colorectal métastatique. Thésaurus national de cancérologie digestive, février 2014. http://www.snfge.org/tncd

vidéo
audio
images
liens

Cancers colorectaux opérés à visée curative : quelle surveillance ?

Antoine Drouillard, Côme Lepage

Malgré les progrès thérapeutiques, il persiste un risque élevé de rechute qui justifie une surveillance postopératoire adaptée afin d'améliorer la survie par une détection et une prise en charge plus précoces des récidives et des cancers métachrones, or la moitié des patients ne sont pas surveillés…

Ce qui est nouveau

Un essai de stratégie de surveillance français promu par la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) a été clos aux inclusions récemment (plus de 2 000 patients inclus).[13] Cet essai teste, d'une part, l'intérêt d'une surveillance régulière de l'ACE contre l'absence de surveillance de l'ACE, et d'autre part l'intérêt de réaliser une surveillance par échographie abdominale seulement, selon le TNCD *versus* l'utilisation de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne en alternance avec l'échographie.

PRODIGE 13 permettra de répondre aux questions actuellement en suspens.

L'autre enjeu dans le futur sera d'établir des scores pronostiques afin de proposer une surveillance personnalisée en fonction des caractéristiques de la tumeur primitive. PRODIGE 13 associe une base de données biologiques qui permettra des avancées en ce sens.

Le cancer colorectal est un problème majeur de santé publique car il est fréquent et grave. Avec près de 335 000 nouveaux cas estimés dans l'Union européenne (Europe des 27) en 2012, il se situe au 3e rang des cancers après ceux du sein et de la prostate et représente plus de 15 % de l'ensemble des cancers. Son incidence a augmenté de plus de 50 % au cours des 20 dernières années en France. D'autre part, sur la même période, le nombre de décès est resté stable (18 000 décès en 2012), ce qui reflète des progrès thérapeutiques majeurs.

L'exérèse chirurgicale du cancer représente le seul moyen d'obtenir la guérison. Près de 75 % des patients peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale à visée curative. Même si le pronostic s'est amélioré chez ces patients, leur taux de survie reste très variable selon le stade avec un taux de survie nette à 5 ans variant de 89 % pour les stades I à 51 % pour les stades III.[1] Cela s'explique notamment par le fait que près de 10 % des stades I, 30 % des stades II et 55 % des stades III auront un cancer métachrone ou une récidive (loco-régionale ou à distance) dans les 5 ans suivant la prise en charge initiale.[2]

Les récidives sont principalement métastatiques (80 % des cas), et surviennent dans près de 80 % des cas dans les trois premières années. Elles sont d'autant plus précoces que le stade initial est avancé.[2] Actuellement, près de 50 % des récidives locales et 25 % des récidives métastatiques peuvent bénéficier d'une reprise chirurgicale à visée curative[3] parce qu'elles sont diagnostiquées à un stade précoce.

Lésions endoluminales métachrones et récidives locales

L'incidence annuelle des adénomes est comprise entre 3 et 5 % et le risque cumulé de cancer métachrone reste faible, 2 % à 5 ans et 7 % à 20 ans.[4] Pour les cancers du côlon, les récidives locales concernent 12 % des patients, alors qu'elles atteignent 25 à 35 % des cancers du rectum (tableau 1). Dans près de 50 % des cas, ces récidives locales sont associées à une dissémination

Registre bourguignon des cancers digestifs, Inserm U866, université de Bourgogne, CHU de Dijon, 21079 Dijon Cedex
come.lepage@u-bourgogne.fr

TABLEAU 1 Taux cumulés de récidives locorégionales

	Taux cumulé de récidives locales (%)			Taux cumulé de récidives à distance (%)		
	3 ans	5 ans	p	3 ans	5 ans	p
Extension pariétale						
T1	2,7	4,0	< 0,001	2,3	4,5	< 0,001
T2	5,9	7,3		9,2	12,2	
T3	10,8	13,9		23,2	29,4	
T4	21,5	24,2		40,2	43,3	
Extension ganglionnaire						
N0	7,3	9,1	< 0,001	12,9	16,7	< 0,001
N1	17,7	22,9		36,6	44,7	
N2	21,2	24,9		55,4	62,8	
Taille (cm)						
< 3	6,1	9,2	0,046	11,5	15,8	< 0,001
3-6	10,9	13,4		23,2	28,1	
> 6	11,3	13,6		19,3	24,3	
Aspect macroscopique						
Végétant	6,2	8,3	< 0,001	11,6	15,8	< 0,001
Ulcéré	12,2	15,1		25,6	30,9	
Localisation						
Côlon gauche	9,1	12,0	< 0,001	21,4	27,0	0,108
Côlon droit	7,8	9,8		19,5	22,9	
Jonction recto-sigmoïde	16,7	19,2		21,4	26,9	

D'après la réf. 2.

métastatique de la maladie.[2] Lorsqu'on compare une stratégie intensive *versus* classique, il n'y a pas de différence en termes de taux ou de délai de détection des récidives locales entre une surveillance coloscopique annuelle et la réalisation d'une endoscopie à 1 et 3 ans.[5] Les récidives endoluminales et les cancers métachrones sont donc rares : une surveillance endoscopique intensive n'est pas nécessaire. Le *Thésaurus national de cancérologie digestive* (TNCD) recommande de réaliser une coloscopie totale dans les 6 mois postopératoires si celle-ci était incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention.[6] Par la suite, une coloscopie est faite à 3 ans puis tous les 5 ans. La surveillance peut être espacée après trois explorations endoscopiques normales, et interrompue chez des patients dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans (accord professionnel). En cas de découverte de plus de trois adénomes ou d'un adénome à risque (taille > 1 cm, ou contingent villeux, ou dysplasie de haut grade, ou carcinome *in situ*), un contrôle est réalisé 1 an après l'exérèse complète, puis à 3 ans avant d'adapter un rythme quinquennal.

Recherche d'une récidive métastatique

Plusieurs méta-analyses ont montré une amélioration de la survie lorsque la surveillance est « plus intensive ». Celles-ci se recoupent puisqu'elles regroupent à chaque fois les principaux essais de surveillance publiés. Il n'est donc pas étonnant que leurs résultats soient concordants. La dernière en date[7] montre qu'une surveillance intensive était associée à une réduction significative d'environ 20 % de la mortalité et à un diagnostic de récidive avancé, sans différence toutefois sur le nombre absolu de rechutes.

Quels examens d'imagerie ?

L'hétérogénéité de ces études ne permet pas de définir quels examens doivent être pratiqués et à quel rythme. Il semble que la détection plus précoce des récidives et la possibilité d'une résection chirurgicale améliorent la survie. La tomodensitométrie (TDM) est presque deux fois plus sensible que l'échographie pour la détection des métastases hépatiques asymptomatiques, mais le bénéfice d'une telle stratégie n'est pas connu. Quant à la

TABLEAU 2 **Recommandations des sociétés savantes**

Examens	Thesaurus national en cancérologie digestive 2011	*American Society of Clinical Oncology* 2013
Clinique	Tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans	Tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
ACE	Optionnel	Tous les 3 mois pendant au moins 3 ans
RP	Annuel pendant 5 ans	Non recommandé
Échographie abdominale	Tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans	Non proposée
TDM thoraco- abdominale	Si doute ou symptômes	Annuelle (+ pelvis si cancer rectal)
Coloscopie	À 3 ans puis tous les 5 ans*	À 1 an puis tous les 5 ans
TEP/TDM	En cas de doute sur l'existence d'une récidive	
Prévention secondaire		Pratique d'une activité physique, maintien d'un poids corporel adéquat

* sauf anomalies ou plus de 3 adénomes dont 1 de plus de 1 cm ou contingent villeux, ou dysplasie de haut grade ou carcinome *in situ*.
ACE : antigène carcino-embryonnaire ; **RP** : radiographie pulmonaire ; **TDM** : tomodensitométrie ; **TEP/TDM** : tomodensitométrie couplée à la tomographie à émission de positons. D'après les réf. 6 et 8.

radiographie pulmonaire, elle ne permettrait finalement de diagnostiquer que peu de métastases pulmonaires à un stade curable. La TDM thoracique a une sensibilité deux fois plus importante que la radiographie pulmonaire, cependant l'intérêt de l'avance au diagnostic fournie n'est pas démontré. Ainsi, dans les recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [8], la TDM thoracique a été choisie (avis d'expert). Enfin, il faut garder à l'esprit que cet examen est irradiant, et que des doses pouvant conduire à une augmentation du risque de cancer radio-induit sont atteintes dès le troisième examen.[9] Enfin, plus récemment, la tomodensitométrie couplée à la tomographie à émission de positons (TEP/TDM) n'a pas démontré son intérêt dans le suivi des patients opérés à visée curative.

Dosage de l'ACE

En 1998, lors de la conférence de consensus de Paris,[10] les experts avaient décidé faute de preuves de laisser ce dosage optionnel. Les méta-analyses ne permettent pas de trancher (effectifs restreints, dosages effectués de manière différente d'un essai à l'autre). Aucune étude n'a montré de bénéfice en termes de survie d'un suivi régulier de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). Les études les plus récentes ne sont pas matures pour l'analyse de la survie globale.[11] Les recommandations concernant l'ACE sont ainsi très disparates. Ce dosage reste optionnel pour le TNCD,[6] tandis qu'il est recommandé tous les 3 mois pendant au moins 3 ans pour l'ASCO en 2013.[8] Le dosage est facturé près de 15 €, soit un surcoût de 300 € par patient pour un suivi trimestriel pendant 5 ans, soit 9,4 millions d'euros pour chaque cohorte annuelle de cancers colorectaux opérés à visée curative. Cela reste une option coûteuse pour un intérêt non démontré !

Schémas de surveillance : recommandations des sociétés savantes

Chacune des recommandations publiées par les différentes sociétés savantes est fondée sur les quelques études randomisées publiées et, du fait des discordances, surtout sur les avis d'experts. Très différentes d'une société à l'autre jusqu'en 2005, les recommandations actualisées à partir des plus récentes publications ont tendance à s'harmoniser. Il persiste des différences en particulier sur le choix de la technique d'imagerie (tableau 2). Les recommandations du TNCD restent basées sur la conférence de consensus française de 1998.

Que font les praticiens au quotidien ?

Les résultats d'une enquête[12] de pratiques publiée en 2005 montraient que les recommandations étaient peu suivies. La surveillance avait été classée selon son accord avec les recommandations de la conférence de consensus de 1998. Elle entrait dans ce cadre dans 24 % des cas, était en-dessous des recommandations dans 47 % des cas, et au-dessus dans 29 % des cas. L'intensité de cette surveillance dépendait de l'âge, du stade tumoral, et de la réalisation d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. Près de la moitié des patients ne sont pas surveillés !

Conclusion

La surveillance postopératoire des patients ayant été opérées pour un cancer colorectal, à visée curative, reste mal codifiée en raison principalement du petit nombre d'études randomisées publiées et surtout de leur manque de puissance. Cependant, les études les plus récentes suggèrent malgré leurs limites un gain de survie avec une surveillance clinique associée à une imagerie hépatique et pulmonaire régulière. Les récidives endoluminales et les cancers métachrones sont rares : c'est la détection des récidives loco-régionales et des métastases, notamment hépatiques, qui peut améliorer la survie. Les enjeux dans le futur seront d'établir des scores prédictifs afin d'ajuster la surveillance en fonction des caractéristiques de la tumeur réséquée.
Les recommandations du TNCD doivent nous servir de cadre. •

A. Drouillard n'a pas transmis de déclaration d'intérêts.
C. Lepage déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Ipsen et Novartis.

POUR LA PRATIQUE

▸▸ L'examen clinique, l'échographie abdominale et la radiographie pulmonaire sont les examens de référence en France pour la surveillance postopératoire.

▸▸ Ces examens doivent être répétés régulièrement : tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans.

▸▸ Le dosage de l'ACE est optionnel dans la surveillance après résection à visée curative.

▸▸ La surveillance endoscopique postopératoire est préconisée, en l'absence d'adénomes multiples ou de syndrome de Lynch, à 3 ans puis tous les 5 ans si elle est normale. En cas d'examen initial incomplet, elle doit être réalisée dans les 6 mois après la chirurgie.

▸▸ La TEP/TDM ne doit pas être utilisé en première intention pour la surveillance.

RÉSUMÉ Cancers colorectaux opérés à visée curative : quelle surveillance ?

L'incidence du cancer colorectal a augmenté de plus de 50 % au cours des 30 dernières années. Sur la même période, le nombre de décès est demeuré stable, ce qui reflète des progrès thérapeutiques majeurs. Environ 75 % des patients peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale à visée curative. Parmi eux, près de 30 % des patients de stade II et plus de 55 % des patients de stade III ont une récidive loco-régionale ou à distance ou un cancer métachrone dans les 5 ans après le traitement initial. Ce risque élevé de récidive soulève la question de la surveillance postopératoire afin de détecter les récidives précoces et les cancers métachrones à un stade curable. L'incidence annuelle des adénomes est faible et le risque cumulé de récidive endoluminale ou de cancer métachrone est très faible. Par conséquent, la surveillance endoscopique intensive n'est pas utile. La surveillance postopératoire des récidives à distance est mal codifiée. Cependant, en dépit de leurs limites, de récents essais et méta-analyses suggèrent que la survie est augmentée grâce à une surveillance clinique combinée avec l'imagerie hépatique et pulmonaire. L'utilité du dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) reste débattue. Un grand essai randomisé de stratégie de surveillance a pris fin récemment et devrait apporter des réponses.

SUMMARY Colorectal cancer surgery with curative intent: what surveillance?

Colorectal cancer, incidence has increased by more than 50% over the past 30 years. On the other hand, over the same period, the number of deaths remained stable, which reflects major therapeutic progress. Around 75% of patients may benefit from surgical resection with curative intent. Among them, nearly 30% of stage II and more than 55% of stage III patients present a loco-regional or distant recurrence or a metachronous cancer within 5 years after initial treatment. This high risk of recurrence raises the question of postoperative monitoring in order to detect early recurrences and metachronous cancers at a curable stage. The annual incidence of adenomas is low and the cumulative risk of endoluminal recurrences or metachronous cancer is very low. Therefore intensive endoscopic monitoring is not useful. Postoperative monitoring of distant recurrences is poorly codified. However, despite their limits, recent trials and meta-analysis suggest that survival is increased thanks to clinical monitoring combined with hepatic and pulmonary imaging. CEA measurement usefulness remains debated. A large randomised trial of monitoring strategy ended recently and should provide answers. This report focused on the monitoring mode after curative resection.

RÉFÉRENCES

1. Rollot F, Chauvenet M, Roche L, et al. Long-term net survival in colorectal cancer patients in France. An informative contribution of recent methodology. Dis Colon Rectum 2013;56:1118-24.
2. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. Br J Surg 2006;93:1115-22.
3. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. Ann Oncol 2005;16:756-61.
4. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. Eur J Cancer 2008;44:522-7.
5. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. J Clin Oncol 2006;24:386-93.
6. Société nationale française de gastro-entérologie. Thésaurus national de cancérologie digestive. http://www.tncd.org/
7. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jan 24;(1):CD002200.
8. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol 2013;31:4465-70.
9. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007;357:2277-84.
10. Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colôn, 1998.
11. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA 2014;311:263-70.
12. Boulin M, Lejeune C, Le Teuff G, et al. Patterns of surveillance practices after curative surgery for colorectal cancer in a French population. Dis Colon Rectum 2005;48:1890-1899.
13. Lepage C, Phelip JM, Cany L, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial. Dig Liver Dis 2015. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.021.

vidéo
audio
images
liens

Biologie des cancers colorectaux

Géraldine Perkins
Pierre Laurent-Puig

Les anomalies biologiques sont fréquentes dans le cancer colorectal. Elles sont impliquées dans la carcinogenèse, dans la progression métastatique, et peuvent aussi être utilisées comme cibles thérapeutiques.

Ce qui est nouveau

Le statut mutationnel « RAS » remplace le statut KRAS.

Le phénotype hyperméthylateur des cancers colorectaux (CIMP) est une voie supplémentaire de carcinogenèse.

Les biomarqueurs circulants sont l'ADN tumoral circulant et les cellules tumorales circulantes ; ils sont en cours de développement.

Dans ce chapitre, nous exposons les différents mécanismes de carcinogenèse, les voies de signalisation cellulaire dérégulées dans le cancer colorectal, ainsi que l'angiogenèse. Nous introduirons également les biomarqueurs émergents qui seront utilisés dans un futur proche.

Carcinogenèse colique

Il existe plusieurs types de mécanismes de carcinogenèse colique : l'instabilité chromosomique (CIN, pour *chromosomal instability*), et l'instabilité génétique (MSI, pour *microsatellite instability*). Le tableau (*v.* p. 805) résume les principales caractéristiques de ces deux mécanismes. Un troisième mécanisme implique des modifications épigénétiques : le phénotype CIMP *(CpG Island methylation phénotype)*.

Instabilité chromosomique (phénotype CIN)

Ce phénotype est présent dans 80 % des cancers colorectaux sporadiques. Il est défini par la survenue de pertes récurrentes sur certains bras chromosomiques, conduisant à des pertes d'hétérozygotie dont certaines sont associées à des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs (*TP53* et *APC*).[1]

Instabilité génétique (phénotype MSI)

L'instabilité des locus microsatellites est due à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN *(DNA MisMatch Repair ou MMR)*. Ce mécanisme est secondaire à l'hyperméthylation de la région promotrice du gène *hMLH1* dans les cancers sporadiques, et à des mutations inactivatrices constitutionnelles des gènes *hMSH2, hMLH1, hMSH6, PMS2* dans le cadre du syndrome de Lynch. Les tumeurs appartenant à ce groupe ont un phénotype appelé MSI+ et représentent 15 % des cancers colorectaux.[2]

Hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris-Descartes,
75015 Paris, France.
geraldine.perkins@egp.aphp.fr
pierre.laurent-puig@parisdescartes.fr

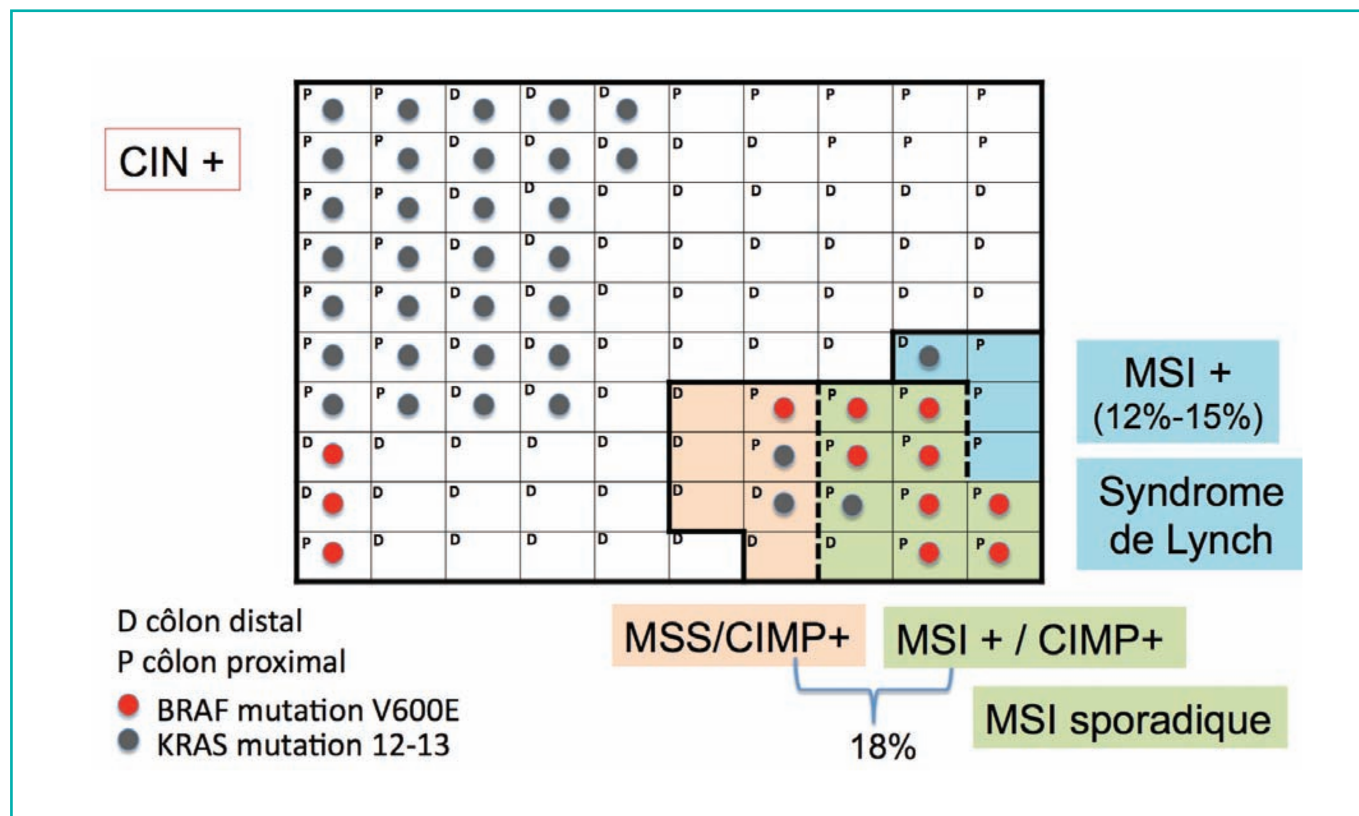


FIGURE 1 **Distribution des trois voies de la carcinogenèse.**
CIMP : *CpG Island methylation phenotype* ; **CIN :** *chromosomal instability* ; **MSI :** *microsatellite instability* ; **MSS :** *microsatellite stability*.

Phénotype CIMP

Le phénotype CIMP correspond à la méthylation de cytosines des îlots CpG des régions promotrices des gènes, entraînant leur inactivation transcriptionnelle, tel que le gène suppresseur de tumeur *CDKN2A*. Une partie des tumeurs CIMP+ correspondent à des tumeurs MSI, présentant une hyperméthylation du promoteur de *hMLH1*.[3]

La figure 1 montre la distribution des trois mécanismes de carcinogenèse.

Principales voies de signalisation altérées dans le cancer colorectal

La figure 2 schématise ces différentes voies.

Voie WNT ou voie APC/bêtacaténine

Le gène *APC*, dont l'altération constitutionnelle est responsable de la polypose adénomateuse familiale, est un gène suppresseur de tumeur, muté de manière somatique dans 60 à 80 % des cancers coliques de phénotype CIN. Cette mutation somatique s'accompagne d'une perte de l'autre allèle conduisant à l'inactivation complète du gène *APC*. La protéine *APC* assure normalement un contrôle négatif sur le cycle cellulaire, par interaction avec la bêtacaténine. Une des alternatives à l'inactivation de cette voie est une mutation activatrice du gène de la bêtacaténine qui est trouvée dans 50 % des cancers colorectaux sans mutation *APC*.[4]

Voie de signalisation de l'EGFR

Le récepteur à l'*epidermal growth factor* (EGF) [EGFR] ou HER-1 *(human epidermal receptor)* est un récepteur transmembranaire qui appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. Les deux principales voies de signalisation intracellulaires résultantes de l'activation de l'EGFR sont la voie RAS/MAPK *(mitogen-activated protein kinase)*, et la voie PI3K *(phosphatidyl inositol 3 kinase)*/AKT.

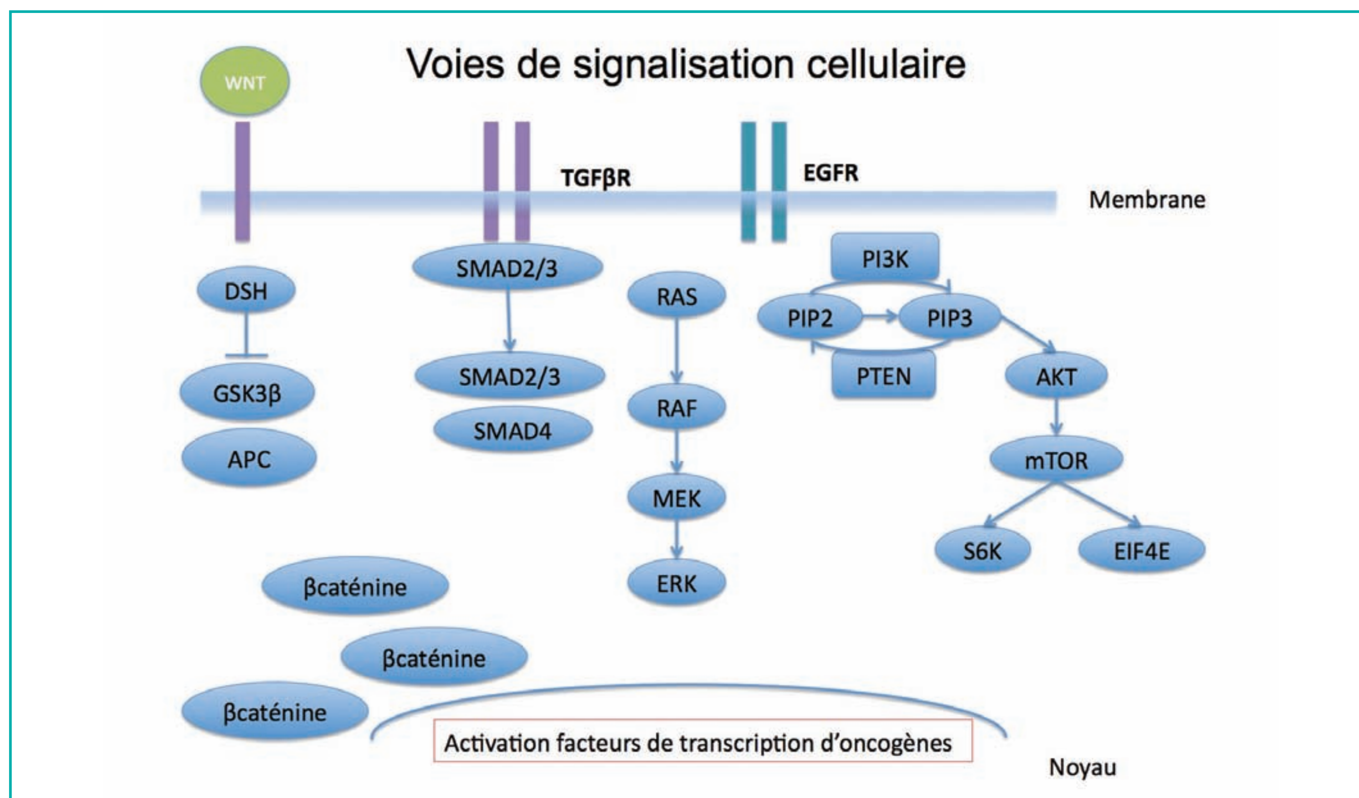


FIGURE 2 **Voies de signalisation cellulaire dans le cancer colorectal.**
EGFR : *epidermal growth factor receptor* ; TGFßR : *transforming growth factor beta receptor.*

La voie RAS/MAPK

L'activation de l'EGFR entraîne le recrutement de la protéine RAS et l'activation en cascade de différentes protéines kinases : RAF, MEK et ERK. Les protéines ERK sont ensuite transloquées dans le noyau, induisant la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la résistance à l'apoptose, l'angiogenèse, l'invasion et la diffusion métastatique.

La famille RAS comprend les protéines KRAS, NRAS et HRAS, dont les gènes correspondants *KRAS, NRAS* et *HRAS* peuvent être mutés. Historiquement, il avait été montré que la présence d'une mutation activatrice des codons 12 et 13, situés dans l'exon 2, du gène *KRAS* était prédictive de résistance à un traitement par anticorps anti-EGFR. Récemment, l'ajout d'autres mutations, exons 3 et 4 du gène *KRAS* et exons 2, 3 et 4 du gène *NRAS* permet d'améliorer la prédiction de résistance aux anticorps anti-EGFR. La prévalence des mutations des gènes *KRAS* et *NRAS* dans le cancer colorectal est voisine de 50 %. Le gène *BRAF* code la protéine RAF1, et il est trouvé muté dans 9 à 11 % des cancers colorectaux de manière mutuellement exclusive avec les mutations des gènes de la famille RAS. Il est fréquemment muté dans les tumeurs MSI+ sporadiques. La présence d'une mutation du gène *BRAF* est un facteur de mauvais pronostic.[5]

La voie PI3K/AKT

Cette voie de signalisation est importante pour le contrôle du cycle cellulaire. Elle est altérée fréquemment dans les cancers colorectaux à différents niveaux.

La protéine PI3K est composée de deux sous-unités. La sous-unité catalytique p110 est codée par le gène *PIK3CA*, qui présente une mutation activatrice dans 32 % des cancers colorectaux. La sous-unité p110 permet la génération de phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PIP3). S'ensuit une cascade de phosphorylation de différentes protéines : PDK-1, AKT (ou PKB), mTOR *(mammalian target of rapamycine)* qui active alors p70S6 kinase (p70S6K), et EIF4E *(eukaryotic translation-initation factor 4)*. La phosphatase PTEN *(phosphatase with tensin homology)* est un régulateur négatif de cette voie, en déphosphorylant PIP3. Le gène *PTEN* est un gène suppresseur de tumeur, présentant des mutations inactivatrices dans 15 à 30 % des cas.[6] GSK3 bêta *(glycogen synthase kinase-3)* est une kinase régulée à la fois par la voie Wnt/bêtacaténine et la voie PI3K.

Autres voies : TGF-bêta et p53

Ces deux voies de signalisation contrôlent négativement le cycle cellulaire, elles sont fréquemment inactivées dans les cancers

TABLEAU

Voies de la carcinogenèse CIN+ et MSI+ : principales caractéristiques et différences

CIN+	MSI +
Aneuploïdie	Diploïdie
Pertes alléliques 18q, 17p, 5q 8p, 22q	Pas de perte allélique
Mutation fréquente de *TP53* et *APC*	Mutation rare de *TP53* et *APC*
Système de réparation des mésappariements fonctionnels	Système de réparation des mésappariements déficients Altération des gènes *hMSH2, hMLH1, hMSH6, hMSH3*
Mutation fréquente de *KRAS* et *PI3KCA*	Mutation fréquente de *BRAF* et *PI3KCA*
Côlon distal	Côlon proximal
Instabilité chromosomique	**Instabilité microsatellite**

CIN : *chromosomal instability* ; MSI : *microsatellite instability.*

colorectaux. Le *transforming growth factor beta* (TGF-ß) a un rôle suppresseur de tumeur par l'arrêt du cycle cellulaire. Cette voie est dérégulée dans 20 à 30 % des cancers colorectaux de phénotype CIN par mutations inactivatrices des gènes *SMAD2* et *SMAD4* qui codent des protéines qui transduisent le signal induit par l'interaction entre les ligands et les récepteurs de type I ou II au TGF-ß (TGF-ßRI ou TGF-ßRII). Le gène du TGFb-ßII est inactivé dans 60 à 80 % des cas du phénotype MSI.[7]

La protéine p53 jour le rôle de gardien du génome. Elle permet soit la réparation des lésions de l'ADN en bloquant le cycle cellulaire tant que celles-ci ne sont pas réparées, soit l'induction de l'apoptose des cellules pour lesquelles la réparation de l'ADN n'a pu avoir lieu. Les mutations de *TP53* sont trouvées dans 50 à 75 % des cancers colorectaux.[8]

Signatures moléculaires des cancers colorectaux

Une vision plus intégrative des cancers colorectaux a été récemment publiée par plusieurs équipes de recherche dans le monde.[9] Cette vision est fondée sur l'expression de plusieurs milliers de gènes. Au moins 4 groupes de tumeurs coliques ont été reconnus, sur des expressions de gènes similaires entre les tumeurs appartenant aux mêmes groupes. Ces groupes ont des caractéristiques phénotypiques particulières. Le premier des groupes individualisés est celui des cancers MSI, associés à des mutations fréquentes de *BRAF.* Le deuxième groupe est caractérisé par une instabilité chromosomique et un infiltrat immunitaire effondré. Le troisième groupe est caractérisé par une surreprésentation des cancers ayant une mutation *KRAS* et un phénotype d'instabilité chromosomique. Enfin, le quatrième groupe est caractérisé par une signature évoquant un phénotype de cellules souches et une transition épithélio-mésenchymateuse. Ce dernier groupe est, semble-t-il, de mauvais pronostic.

Perspectives : vers une « biopsie liquide » avec les biomarqueurs circulants

Ces altérations permettent de caractériser la présence d'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans le plasma ou le sérum de malades atteints de cancers colorectaux, ou de caractériser sur le plan moléculaire les cellules circulantes isolées. Ces techniques sont en plein développement, et permettent de s'affranchir de la problématique de l'hétérogénéité tumorale.[10] L'ADNtc est une entité connue depuis 1977. Il y est possible d'identifier des mutations présentes dans la tumeur primitive et/ou la métastase dans le sang circulant et de disposer d'un marqueur spécifique de chaque tumeur. Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'intérêt clinique, diagnostique et pronostique de ce marqueur.

Les cellules tumorales circulantes peuvent être isolées des autres cellules sanguines par différentes techniques (anticorps spécifiques d'antigènes des cellules épithéliales, système de filtre). Le nombre de ces cellules au moment du diagnostic de cancer colorectal semble corrélé au pronostic.

Conclusion

La connaissance de la biologie du cancer colique a connu d'importants progrès et est source d'avancées thérapeutiques en raison de l'identification de cibles thérapeutiques. Le développement des biomarqueurs circulants est le prochain tournant en biologie moléculaire du cancer colorectal. •

G. Perkins déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour Sanofi et avoir été prise en charge à l'occasion de congrès par Pfizer et Sandoz.
P. Laurent-Puig déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour Amgen, Roche, Sanofi, Merck-Serono, Boerhinger-Ingelheim, Raindance et Integragen ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par MSD, Integragen.

POUR LA PRATIQUE

- ▸▸ Il existe trois mécanismes de carcinogenèse : l'instabilité chromosomique (CIN+), l'instabilité microsatellite (MSI+) et les modifications épigénétiques (CIMP+).
- ▸▸ La recherche du statut microsatellite est utile pour dépister un syndrome de Lynch.
- ▸▸ La recherche des mutations des exons 2, 3 et 4 des gènes *KRAS* et *NRAS* est obligatoire avant la prescription des anticorps anti-EGFR.
- ▸▸ La présence d'une mutation *BRAF* est un facteur de mauvais pronostic.

RÉSUMÉ Biologie des cancers colorectaux

L'histoire naturelle du cancer colique est fortement corrélée à la présence d'altérations génétiques qui interviennent au cours de la progression de la maladie depuis le stade d'adénome colique au stade de carcinome puis de maladie métastatique. Il existe plusieurs mécanismes de carcinogenèse colique : l'instabilité chromosomique (*chromosomal instability* [CIN]), et l'instabilité génétique (*microsatellite instability* [MSI]). Une autre voie implique des modifications épigénétiques (CIMP+ pour *CpG Island methylation phenotype*). Ces altérations génétiques conduisent à des dysfonctionnements de la transduction du signal, et plusieurs voies de signalisation cellulaire sont fortement impliquées dans les mécanismes tumoraux coliques, tels que la voie de l'EGFR, la voie WNT/APC, la voie TGB-ß, et la voie p53. Récemment ont été mises en évidence des signatures moléculaires, permettant de distinguer 4 groupes de cancers colorectaux. Par ailleurs, la connaissance de ces altérations a conduit au développement de biomarqueurs circulants en cours d'étude pour la caractérisation moléculaire des tumeurs.

SUMMARY Colorectal cancer biology

In colorectal cancer (CRC), genetic alterations are involved in disease progression from adenoma to carcinoma and metastatic disease. Three different carcinogenesis mechanisms exist: chromosomal instability phenotype (CIN), microsatellite instability phenotype (MSI) and the hypermetylator phenotype (CIMP for CpG Island methylation phenotype). These molecular alterations lead to signal transduction dysfunction, and signaling pathways alterations are involved in cancer mechanisms, such as EGFR pathway, WNT/APC pathway, TGFB pathway and p53 pathway. Recently, molecular signatures have been established, allowing distinction of 4 different types of CCR. Finally, circulating biomarkers are investigated for molecular characterization.

RÉFÉRENCES

1. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. Nat Cell Biol 2001;3:433-8.
2. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-57.
3. Shen L, Toyota M, Kondo Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:18654-9.
4. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. Cancer Res 1998;58:1130-4.
5. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-34.
6. Cully M, You H, Levine AJ, Mak TW. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. Nat Rev Cancer 2006;6:184-92.
7. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. J Gastroenterol 2006;41:185-92.
8. Menendez D, Inga A, Resnick MA. The expanding universe of p53 targets. Nat Rev Cancer 2009;9:724-37.
9. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. PLoS Med 2013;10:e1001453.
10. Lim SH, Becker TM, Chua W, et al. Circulating tumour cells and circulating free nucleic acid as prognostic and predictive biomakers in colorectal cancer. Cancer Lett 2014;346:24-33.



DOSSIER

Hypertensions artérielles secondaires

© BSIP

Pourquoi chercher une hypertension artérielle secondaire ?

Pierre-François Plouin
AP-HP, université Paris-Descartes, faculté de médecine ; et Hôpital européen Georges-Pompidou, unité d'hypertension artérielle, 75908 Paris Cedex 15, France.
pierre-francois.plouin@egp.aphp.fr

Une minorité des hypertensions artérielles sont secondaires à une cause curable. L'hypertension étant fréquente – sa prévalence dans la population française adulte est de l'ordre de 30 %, le nombre des patients ayant une hypertension curable est néanmoins important. Plus de 12 millions de Français ont une hypertension artérielle ; au moins 5 % d'entre eux ont une hypertension secondaire dont 1 cas sur 5 est curable. Il y a donc en France au moins 600 000 cas d'hypertension artérielle secondaires dont plus de 100 000 sont curables. Cette introduction définit les hypertensions artérielles curables, donne une estimation de leur prévalence, indique les motifs de leur recherche et résume la stratégie recommandée pour les dépister.

Hypertensions secondaires et hypertensions curables

Les hypertensions artérielles secondaires sont celles qui ont une cause connue mais pas nécessairement curable.

Beaucoup d'hypertensions secondaires relèvent en effet d'un traitement antihypertenseur continu, par exemple les hypertensions de la plupart des néphropathies. Les hypertensions artérielles potentiellement curables ont des causes pour lesquelles existe un traitement qui peut guérir l'hypertension, la guérison étant définie par l'obtention et le maintien d'une pression artérielle normale sans traitement : pression clinique inférieure à 140/90 mmHg ou moyenne diurne inférieure à 135/85 mmHg par mesure ambulatoire ou automesure. Une hypertension potentiellement curable n'est pas nécessairement guérie par le traitement spécifique, soit du fait d'un échec de la procédure de traitement (dilatation, chirurgie), soit parce que l'hypertension persiste malgré le succès de la procédure. La probabilité de guérison est liée à l'âge dans toutes les formes d'hypertension artérielle secondaire, le taux d'échec tensionnel croissant quand l'âge augmente.[1]

Prévalence des hypertensions secondaires

Les hypertensions artérielles secondaires non curables sont les néphropathies (notamment les glomérulopathies et la polykystose) et les hypertensions compliquées d'insuffisance rénale. Les hypertensions secondaires curables sont iatrogéniques, associées aux sténoses de l'artère rénale ou aux syndromes d'hypersécrétion surrénale. Leur prévalence réelle n'est pas précisément connue car aucune enquête ne les a systématiquement recherchées dans un échantillon représentatif de la population hypertendue. À titre indicatif :

– une enquête italienne portant sur les hypertendus adressés à des centres spécialisés a estimé à 11,2 % la prévalence des hyperaldostéronismes primaires, dont 4,8 % d'adénomes de Conn.[2] Cela fait de l'hyperaldostéronisme primaire la cause la plus fréquente d'hypertension secondaire et d'hypertension curable ;

– une enquête en population a estimé à 6,8 % la prévalence des sténoses de l'artère rénale chez les personnes de plus de 65 ans mais n'a pas quantifié la réversibilité de l'hypertension chez les patients atteints, c'est-à-dire la fréquence des hypertensions curables d'origine rénovasculaire ;[3]

– les hypertensions iatrogéniques sont probablement fréquentes. Les enquêtes ont mesuré le risque relatif d'hypertension (ou d'aggravation d'une hypertension préexistante) lors de l'exposition à divers produits presseurs mais n'ont pas mesuré la proportion des hypertensions artérielles réellement secondaires car réversibles à l'arrêt de l'exposition ;

– la prévalence des phéochromocytomes et des paragangliomes est de l'ordre de 0,1 %.

Les statistiques des centres spécialisés surestiment la prévalence des causes des hypertensions curables du fait de biais de sélection. En revanche, elles donnent une idée de leur fréquence relative : dans la plupart des équipes, les hypertensions curables les plus fréquentes sont liées aux adénomes de Conn, suivis par les sténoses de l'artère rénale, et loin derrière par les autres tumeurs sécrétantes de la surrénale (phéochromocytomes et paragangliomes, adénome de Cushing).

Un traitement spécifique est possible dans quelques maladies avec hypertension sans pour autant permettre de normaliser la pression artérielle. Les apnées du sommeil sont fréquemment associées à une hypertension, et leur traitement par pression positive continue abaisse modestement la pression artérielle ; ce traitement est néanmoins continu et palliatif. L'hyperparathyroïdie est souvent associée à une hypertension mais la parathyroïdectomie ne normalise pas la pression artérielle.

Pourquoi rechercher une hypertension secondaire ?

Il y a plusieurs motifs à la recherche d'une hypertension artérielle secondaire : l'espoir de trouver une hypertension curable et d'éviter les contraintes d'un traitement antihypertenseur indéfini (certaines sténoses des artères rénales, les adénomes de Conn, les phéochromocytomes et paragangliomes, les hypertensions iatrogéniques quand le sevrage est possible) ; la nécessité de traiter la maladie sous-jacente même si l'on n'attend pas une guérison de l'hypertension (coarctation diagnostiquée chez l'adulte, syndrome de Cushing) ; ou la nécessité d'un traitement ou d'une surveillance spécifiques (hyperaldostéronisme par hyperplasie idiopathique, sténoses athéroscléreuses, hypertension avec insuffisance rénale chronique).

Politique de dépistage

Les recommandations pour le dépistage d'une hypertension artérielle secondaire tiennent compte de deux impératifs :[4] le dépistage doit être systématique pour ne pas méconnaître une cause curable, et il doit être économe car les hypertensions artérielles secondaires sont minoritaires. Pour concilier ces impératifs, il s'adresse à deux catégories de patients :

– tous les nouveaux hypertendus, où la clinique et des tests de routine recherchent une orientation étiologique ; faute d'orientation, aucune enquête complémentaire n'est entreprise ;

– la minorité des patients ayant une hypertension artérielle juvénile, de grade 3 ou résistante au traitement : cette minorité a une plus grande probabilité d'hypertension secondaire si bien qu'un complément d'enquête hormonale et d'imagerie est justifié.

Chez tous les nouveaux hypertendus, l'interrogatoire porte sur les antécédents familiaux d'hypertension (leur présence est en faveur d'une hypertension essentielle) et l'ancienneté de l'hypertension (une hypertension secondaire est d'autant moins réversible qu'elle est plus ancienne). Il recherche des antécédents uro-néphrologiques ou l'exposition à un produit presseur. L'examen recherche un souffle para-ombilical et un rein palpable. Un bilan biologique systématique (kaliémie, créatininémie, examen des urines par bandelette réactive) recherche une hypokaliémie ou une anomalie rénale. Si l'enquête initiale est négative et l'hyper-

tension permanente, on peut prescrire un traitement médicamenteux à bon escient. S'il y a des signes d'appel suggérant une hypertension secondaire, un complément d'enquête est orienté par ces signes : quantification de la protéinurie ou de l'hématurie éventuelle ; échographie rénale ou imagerie non invasive des artères rénales si l'on perçoit un rein palpable ou un souffle para-ombilical ; exploration hormonale en cas d'hypokaliémie ou de troubles vasomoteurs paroxystiques.

En cas d'hypertension artérielle juvénile, de grade 3 ou résistante au traitement, l'enquête recherche les principales causes d'hypertension même en l'absence de signe d'appel. Dans le cas de l'hypertension résistante, l'enquête hormonale est complexe car le traitement en cours peut interférer avec les explorations. C'est pourquoi on recommande d'adresser à un spécialiste les patients dont l'hypertension résiste au traitement. •

P.-F. Plouin déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Streeten DH, Anderson GH Jr, Wagner S.** Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. Am J Hypertens 1990;3:360-5.
2. **Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al.**; PAPY study investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006;48:2293-300.
3. **Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al.** Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. J Vasc Surg 2002;36:443-51.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013;31:1281-357.

ALCOOL, AINS, CONTRACEPTION…

Hypertensions artérielles médicamenteuses et toxiques

Claire Mounier-Vehier, Fanny Boudghène, Gonzague Claisse, Pascal Delsart

Centre d'excellence européen d'hypertension artérielle, CHRU de Lille, 59077 Lille Cedex, France.

claire.mounier-vehier@chru-lille.fr

L'iatrogénie médicamenteuse est la complication nosocomiale la plus fréquente chez les patients hospitalisés, représentant 19 % de l'ensemble des accidents nosocomiaux.[1] Les médicaments et certains toxiques peuvent ainsi induire une hypertension parfois sévère sur le plan manométrique, en interférant avec les mécanismes de régulation physiologique de la pression artérielle. Ces agents iatrogènes peuvent provoquer des élévations aiguës de la pression artérielle en agissant sur le système nerveux autonome. Ils peuvent élever les résistances vasculaires périphériques qui sont impliquées dans la régulation à moyen terme de la pression artérielle. Ils peuvent induire une rétention hydrosodée avec hypervolémie, perturbant alors la régulation tensionnelle à plus long terme (tableau 1). Ces agents iatrogènes peuvent aussi contrecarrer les effets des traitements antihypertenseurs ou accélérer leur métabolisme par une induction enzymatique (tableau 2).[1, 2]

Modes d'action des principaux agents iatrogènes

V. les tableaux 3 et 4.

Hypertensions médicamenteuses

Anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques et coxibs

Ces médicaments peuvent induire une hypertension artérielle ou déséquilibrer une hypertension chronique en limitant l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ; antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 [ARA2]).

TABLEAU 1 — La pression artérielle est une variable dépendant de 3 mécanismes de régulation sur lesquels vont interagir les agents iatrogènes et toxique

- Régulation à court terme : le système nerveux sympathique, le nerf vague, le baroréflexe cardiaque, le bulbe cérébral et les artérioles (tonus vasomoteur)
- Régulation à moyen terme : le système rénine-angiotensine-aldostérone avec une action sur les résistances vasculaires périphériques
- Régulation à long terme : la natriurèse (diurèse) de pression permettant la régulation rénale des volumes circulants

 **ÉQUILIBRE DYNAMIQUE de la pression artérielle**

TABLEAU 2 **Principales interactions entre certaines familles thérapeutiques, la pression artérielle et les traitements antihypertenseurs**

Famille thérapeutique	Mécanisme d'action	Élévation de la PA	Interaction avec le traitement antihypertenseur
Sympathomimétiques Exemple : décongestionnants nasaux	– Récepteur alpha-adrénergique stimulé	Oui	Non
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	– Traitement antimigraineux : récepteur sérotoninergique ou récepteur 5 - hydroxytryptamine stimulé – Traitement bronchodilatateur : récepteur bêta-2 stimulé	Oui	Non
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	– Rétention hydrosodée – Effet bloquant de la vasodilatation liée aux prostaglandines	Oui	Oui
Contraception avec éthinylestradiol	– Stimulation de la synthèse hépatique de l'angiotensinogène	Oui	Non
Corticostéroïdes	– Rétention hydrosodée – Inhibition de la fonction endothéliale vasodilatatrice – Potentialisation de l'effet des catécholamines	Oui	Oui
Psychotropes : chlorpromazine, tricycliques, IMAO, inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (venlafaxine [Effexor])	– Potentialisation de l'action des catécholamines (inhibition de la recapture de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses)	Oui	Oui (antihypertenseurs centraux)
Érythropoïétine recombinante humaine	– Augmentation de la viscosité sanguine – Altération de la fonction endothéliale – Production accrue d'endothéline…	Oui	Non
Ciclosporine	– Altération des fonctions endothéliales (dont la vasodilatation NO-dépendante) – Production accrue d'agents vasopresseurs – Atteinte rénale	Oui	Non
Stéroïdes anabolisants	– Rétention hydrosodée	Oui	Non

IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; **NO :** oxyde nitrique ; **PA :** pression artérielle. D'après la réf. 36

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les coxibs inhibent la cyclo-oxygénase et réduisent la synthèse des prostaglandines endogènes. Les conséquences principales sont une réduction des effets vasodilatateurs des prostaglandines et une rétention hydrosodée.[3-6] Cet effet est variable d'une molécule à l'autre. De plus, une atteinte rénale peut provoquer ou aggraver une hypertension artérielle par un effet néphrotoxique spécifique. Le médecin, le pharmacien comme le patient doivent être informés de ces effets adverses car ces médicaments sont d'usage fréquent, et nombre d'entre eux sont en vente libre. Leur action est plus marquée chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux. En moyenne, les AINS élèvent la pression artérielle systolique (PAS) de 5 mmHg avec une large dispersion autour de cette moyenne. Ils augmentent le risque de complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle.

En revanche, les faibles doses d'aspirine (75 mg/j) n'interagissent pas avec les antihypertenseurs, y compris les IEC.[2] Les AINS n'interagissent pas non plus avec les antihypertenseurs centraux, dont le mode d'action ne dépend pas de la synthèse des prostaglandines.[7]

Inhibiteurs de la monoamine oxydase, inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline

En agissant sur le système nerveux central, ils vont réduire l'effet antihypertenseur des antihypertenseurs centraux (alphaméthydopamine [Aldomet], cloni-

dine [Catapressan]). Un des mécanismes incriminés dans la genèse de cette hypertension artérielle serait le retard du métabolisme des amines sympathomimétiques qu'ils induisent.[8] Une poussée hypertensive sévère peut même survenir chez les patients traités par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), en particulier lors de la prise d'aliments riches en tyramine.

Antidépresseurs tricycliques

Beaucoup plus rarement, ils peuvent avoir aussi un effet « hypertenseur », en inhibant la recapture de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses.[1]

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques comme le phénylpropanolamine contenu dans la plupart des décongestionnants nasaux ont une activité alpha-agoniste-dépendante. D'autres sympathomimétiques (phényléphrine, pseudoéphédrine, oxymétazoline, éphédrine), contenus dans un grand nombre de collyres, sirops antitussifs et bronchodilatateurs, sont rendus responsables de poussées hypertensives. Concernant la phénylpropanolamine, le risque d'hypertension artérielle est accru lorsqu'elle est associée à la prise d'AINS et à la consommation d'aliments riches en tyramine.[1, 3, 9] D'autres agents sympathomimétiques, utilisés sous des formes diverses, peuvent induire la survenue d'hypertension artérielle, tels que les collyres contenant de l'adrénaline (Visine), la lévodopa (Modopar, Sinemet),[1, 3, 9] les anorexigènes contenant des amphétamines (Dexamine). Ces molécules possèdent toutes une activité alpha-agoniste, qui serait à l'origine de l'augmentation des valeurs de la pression artérielle.[10, 11]

Ciclosporine

Elle peut induire une élévation de la pression artérielle dépendante de la dose (notamment les doses élevées > 6 mg/kg/j).[12, 13] L'incidence de l'hypertension artérielle induite par la ciclosporine serait plus élevée chez les patients jeunes et chez les transplantés cardiaques et rénaux.[3]

TABLEAU 3 — Principaux médicaments inducteurs d'hypertension artérielle

- Antidépresseurs : inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), tricycliques
- Antihistaminiques
- Antiangiogéniques (inhibiteurs du VEGF)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques et coxibs
- Bêtabloquants (effet rare avec certains d'entre eux)
- Bromocriptine
- Carbamazépine et autres traitements inducteurs du cytochrome P450 (rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis)
- Ciclosporine
- Contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (effet dose-dépendant plus fréquent si > 50 µg/j)
- Corticothérapie
- Disulfirame (Antabuse)
- Ergotamine
- Érythropoïétine recombinante humaine
- Produits anesthésiants : kétamine, desflurane
- Stéroïdes anabolisants
- Tramadol
- Sympathomimétiques : lévodopa, décongestionnants nasaux (phénylpropanolamine, éphédrine, phényléphrine), anorexigènes (Dexamine), collyre (Visine) : cause rare
- Vasopressine

VEGF : *vascular endothelial growth factor*. D'après la réf. 1.

TABLEAU 4 — Principales substances toxiques inductrices d'hypertension artérielle

- Alcool (≥ 30 g/j)
- Amphétamines
- Cocaïne
- Cannabis
- Opioïdes
- Réglisse
- Café à fortes doses (> 4 tasses par jour actuellement remis en question)
- Plomb
- Mercure

D'après la réf. 1.

La durée du traitement intervient aussi dans l'apparition de ces hypertensions.[12, 13] Cet effet tensiogène fait intervenir une altération des fonctions endothéliales avec une suppression des agents vasodilatateurs et une augmentation des agents vasopresseurs comme l'endothéline 1 (effet vasoconstricteur) ; une activation du système nerveux sympathique et un effet néphrotoxique.[3] La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez ces patients en s'appuyant sur les mesures ambulatoires.[14-16]

Érythropoïétine recombinante humaine

Utilisée pour corriger l'anémie chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique sévère dialysés ou non,[1] elle peut être responsable d'une hypertension artérielle ou d'une aggravation d'une hypertension chronique. L'hypertension peut être sévère, avec encéphalopathie hépatique, voire crises comitiales.[1, 3, 17] Les mécanismes physiopathologiques évoqués associent une augmentation de la viscosité sanguine,[18] une stimulation du système de l'endothéline,[19] une prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire avec un remodelage artériel,[20] une activation du système nerveux autonome,[21] un effet vasoconstricteur de l'érythropoïétine, le tout conduisant entre

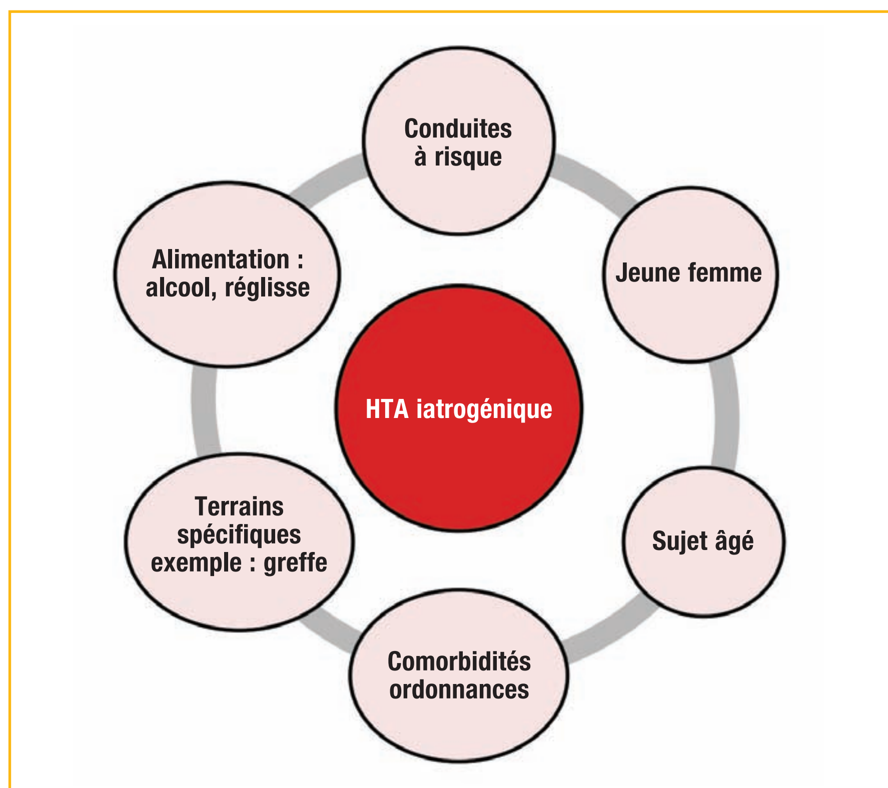


FIGURE 1 **Conduite pratique devant une suspicion d'HTA iatrogénique (médicamenteuse ou toxique) : 6 étapes clés du dépistage.**
HTA : hypertension artérielle.

autres à une élévation des résistances vasculaires périphériques.[22] Des facteurs favorisant la survenue de cette hypertension sous érythropoïétine sont évoqués : une hypertension chronique préalable,[17] les doses élevées d'érythropoïétine,[1] l'administration intraveineuse,[23] la sévérité de l'anémie avant la mise en route du traitement[1] et l'augmentation rapide de l'hématocrite sous érythropoïétine.[23] L'hypertension peut être contrôlée par l'instauration d'un antihypertenseur car, dans la plupart des cas, l'érythropoïétine ne peut être interrompue.[3]

Hypertensions toxiques

Alcool

Il est la première cause d'hypertension toxique ou secondaire en France et une cause très fréquente d'hypertension résistante au traitement.[16] Il y a une relation linéaire entre la consommation d'alcool et le niveau de pression artérielle.[14] Le clinicien s'efforcera dans l'enquête étiologique d'une hypertension récente ou résistante de faire l'anamnèse alcoologique compte tenu de l'efficacité de la baisse ou de l'arrêt de l'alcool sur le contrôle tensionnel.
Une consommation excessive d'alcool (> 3 verres ou boissons standard ou 30 g/j), ingérée de façon chronique, favorise la prise de poids (1 g apporte 8 kcal), active le système nerveux sympathique, a un effet vasoconstricteur par un effet direct sur les cellules musculaires lisses (augmentation des résistances vasculaires périphériques), a un effet sur l'insulinorésistance (d'où une rétention hydrosodée). L'alcool diminue l'efficacité de la plupart des traitements antihypertenseurs à l'exception des alphabloquants dont il peut potentialiser l'effet hypotenseur. L'alcool a un effet presseur qui dépend de la dose ingérée et qui peut induire une résistance au traitement, quels que soient le sexe, l'âge, l'ethnie et le type de boissons (vin, bière, spiritueux). L'activation centrale du système nerveux sympathique par une consommation excessive d'alcool vient supprimer l'effet vasodilatateur aigu de l'alcool. Constatée chez 7 et 11 % des hypertendus traités,[2] la consommation chronique d'alcool est une cause de mauvaise observance thérapeutique.[15, 16] Chez le patient alcoolodépendant, le sevrage aigu peut aussi induire des variations brutales de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en activant le système nerveux adrénergique avec une stimulation de la synthèse de cortisol et de catécholamines. À l'inverse, une réduction progressive de la consommation d'alcool permet de baisser la pression artérielle systolique en moyenne de 4 mmHg et la diastolique de 3 mmHg.[2, 14]

Autres substances

Certaines drogues illicites (cocaïne, amphétamines, résine, cannabis), le plomb ou encore le mercure peuvent être responsables de telles hypertensions. À titre d'exemple, une consommation de cocaïne doit être envisagée chez un patient vu aux urgences ayant une hypertension artérielle avec tachycardie, pupilles dilatées, altération des fonctions supérieures et/ou convulsions.[1, 2]
La caféine (et non le café) augmente la pression artérielle systolique et diastolique jusqu'à 3 heures après son administration (effet aigu) mais n'a pas d'effet chronique sur la pression artérielle.[24] La caféine augmente les résistances vasculaires périphériques au repos et le débit cardiaque à l'effort. Cet effet dépend du génotype de l'individu avec le rôle probable du gène codant le CYP1A2, principale enzyme du métabolisme hépatique de la caféine.
Les individus ayant une activité CYP1A2 élevée sont des métaboliseurs rapides de la caféine conduisant à la synthèse de paraxanthine ayant une action natriurétique et diurétique. L'effet tensiogène de la caféine dépendrait ainsi du génotype de l'individu. Le tabac est aussi un inducteur de la CYP1A2 et interfère avec les effets tensionnels potentiels de la caféine.

La consommation de café doit rester raisonnable (2 à 3 tasses par jour) et n'est pas contre-indiquée chez l'hypertendu.[24]

Hypertensions « endocriniennes »

D'autres médicaments ou substances toxiques alimentaires vont interférer avec le système rénine-angiotensine-aldostérone et peuvent être à l'origine d'une hypertension artérielle. La mesure de la pression artérielle fait partie du suivi systématique des patients traités par ces agents. L'enquête alimentaire est aussi fondamentale.

Glucocorticoïdes

Ils induisent une élévation tensionnelle par plusieurs mécanismes. Ils stimulent les récepteurs minéralocorticoïdes, potentialisent les effets des catécholamines, et ont un effet vasoconstricteur direct avec élévation des résistances vasculaires périphériques.[25] Ils peuvent provoquer une hypertension artérielle avec hypokaliémie. Ils diminuent aussi l'efficacité de certains antihypertenseurs en stimulant certains cytochromes P450.[1, 3, 26, 27]

Minéralocorticoïdes

Ils favorisent la réabsorption rénale tubulaire de sodium avec une hypertension pouvant être sévère.[4, 25, 28] Le problème peut se poser notamment lorsqu'il entre dans la composition d'un spray nasal ou d'un traitement antihémorroïdaire chez un patient habituellement normotendu. L'apparition d'une hypertension chez de tels sujets doit conduire à une enquête minutieuse des traitements en cours.[1, 2]

Contraception estroprogestative

C'est une cause spécifique d'hypertension chez la jeune femme. L'incidence de l'hypertension liée aux contraceptifs oraux est évaluée à 5 % chez les femmes utilisant une contraception estroprogestative contenant au moins 50 µg d'estrogènes.[3]
Les mécanismes d'action des estrogènes sur le développement de l'hypertension portent principalement sur l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone avec la stimulation de la synthèse hépatique d'angiotensinogène. À un moindre degré, ils agissent sur la rétention hydrosodée par une interaction avec les récepteurs minéralocorticoïdes.[2, 29]
Cet effet « tensiogène » est constaté quel que soit le mode d'administration : voie orale, patch transcutané ou anneau vaginal. Il est le plus souvent faible et dans les limites normales. Il dépend de la dose utilisée, apparaissant surtout pour des doses supérieures à 50 µg.[30] Les facteurs prédisposants sont le surpoids, l'obésité, l'âge supérieur à 35 ans, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires et les antécédents familiaux ou personnels d'hypertension.[4, 32] En revanche, les antécédents de prééclampsie ou d'hypertension de la grossesse ne sont pas des facteurs de risque d'hypertension sous éthinylestradiol.[32]
La surveillance de la pression artérielle doit être systématique lors du suivi d'une contraception estroprogestative.[14-16]

Traitement hormonal substitutif

Administré par voie transdermique ou percutanée, et utilisant l'estrogène naturel (17-ß-estradiol), il n'entraîne pas d'hypertension.[14, 31] Les contraceptifs progestatifs n'élèvent pas non plus la pression artérielle.[14, 31, 32]

Stéroïdes

Les stéroïdes dérivés des androgènes comme le Danazol, qui possède un effet androgénique et anabolisant modéré, sont susceptibles d'engendrer une hypertension car ils possèdent une faible activité minéralocorticoïde.[33] De même, l'administration prolongée de fortes doses de kétoconazole peut s'accompagner d'une augmentation de la concentration sérique de désoxycorticostérone, qui a une activité minéralocorticoïde.[34]

Réglisse

Une consommation de réglisse est impor-

En pratique

– Plusieurs agents toxiques ou médicaments sont susceptibles d'induire une hypertension artérielle, plus souvent chez des patients prédisposés. Les causes les plus fréquentes sont l'alcool, les AINS et la contraception avec estrogène de synthèse.
– Les circonstances de survenue de ces hypertensions sont souvent évocatrices. Ces hypertensions sont le plus souvent réversibles à l'arrêt de l'exposition chez le sujet normotendu.
– Le contexte clinique doit être évalué précisément devant toute hypertension récente : sujet plutôt jeune (cocaïne, amphétamines, alcoolisation aiguë, résine), jeune femme (contraception avec estrogène de synthèse, bromocriptine en post-partum), patient âgé polymédicamenté (AINS, antidépresseurs, insuffisance rénale chronique), patient transplanté (immunosuppresseurs), patient avec une maladie rhumatismale ou inflammatoire (corticoïdes, AINS, immunosuppresseurs, anorexigènes..), sujet fumeur (cannabis), consommation de réglisse.
– Une enquête minutieuse des comorbidités et l'analyse des ordonnances souvent complexes sont les clés du bilan initial de toute hypertension résistante, à la recherche d'une cause réversible.
– Le diagnostic d'une hypertension toxique est le plus souvent rétrospectif en constatant une amélioration, voire une normalisation des chiffres de pression artérielle à l'arrêt de l'agent causal, quand celui-ci est possible.
– Une information des patients à risque est nécessaire pour une prévention plus efficace de ces hypertensions particulières et évitables dans la plupart des cas : ordonnances colligées, dossier médical partagé, information et éducation du patient sur les interactions médicamenteuses possibles.



L'alcool

Je suis hypertendu, diabétique, j'ai un problème vasculaire ou rénal et les professionnels de santé me conseillent de diminuer ma consommation d'alcool

Ça va servir à quoi ?
- à diminuer ma tension artérielle
- à cesser d'endommager mes vaisseaux sanguins, mon cœur et mon foie

> Je fais le point sur ma consomation d'alcool

1. Me suis-je déjà senti coupable au sujet de votre consommation d'alcool ? ☐ oui ☐ non
2. Ai-je déjà ressenti le besoin d'abaisser ma consommation d'alcool ? ☐ oui ☐ non
3. Ai-je déjà eu le besoin de boire de l'alcool en me réveillant pour calmer mes nerfs ou passer une "gueule de bois" ? ☐ oui ☐ non
4. Ai-je déjà été ennuyé par des remarques de mon entourage critiquant ma consommation d'alcool ? ☐ oui ☐ non

J'ai :
- 0 réponse positive (oui) **Je ne suis pas dépendant**
- 1 réponse positive (oui) **Je suis peu dépendant**
- 2 réponses positives (oui) **Je suis dépendant**
- 3 ou 4 réponses positives (oui) **Je suis très dépendant**

Si je suis dépendant et que je suis prêt à changer mes habitudes, j'en parle à mon médecin.

Par jour, quelle est ma consommation d'alcool ?
Ma consommation d'alcool ne doit pas être supérieure à :
- 3 unités par jour chez l'homme soit 3 verres
- 2 unités par jour chez la femme soit 2 verres

Un verre de bière à 5° (25 cl) = Une coupe de champagne à 12° (10 cl) = Un verre de vin à 12° (10 cl) = Un verre d'apéritif à 18° (7 cl) = Un verre de Whisky à 40° (3 cl) = Un verre de pastis à 45° (un peu moins de 3 cl) = **une unité** d'alcool soit 10 g d'alcool

> Pourquoi je bois de l'alcool ?

- pour me détendre
- parce que je n'ose pas refuser
- par plaisir
- pour faire la fête
- pour fêter un évènement
- pour me sentir mieux
- pour avoir plus confiance en moi ou être plus à l'aise
- par habitude…

Réseau HTA vasc

> Comment réduire ma consommation ?

- **Je change mes habitudes de consommation**
  Par exemple : je bois de l'eau le midi dans la semaine
- **Je me fixe des limites précises**
  Par exemple : Si je suis une femme je bois moins de 2 unités d'alcool par jour
  Si je suis un homme je bois moins de 3 unités d'alcool par jour
- J'alterne les boissons alcoolisées et non alcoolisées
- Je prépare des phrases de refus du type : « je prends la route », « c'est contre indiqué avec mes médicaments »…
- Je bois par petites gorgées, je pose mon verre après chaque gorgée
- Je m'occupe : je mange, je bavarde, je lis, je danse…

Modifier mes habitudes de consommation demande des efforts et de la persévérance.
Pour m'y aider,
- Lorsque j'atteins les objectifs que je me suis fixée, je m'offre des petits plaisirs non alcoolisés en guise de récompense.
- Je m'entoure de personnes susceptibles de m'accompagner dans ma démarche.
- Je n'ai pas honte d'en parler à mon médecin généraliste ou mon médecin du travail.

> Qui peut m'aider à trouver une solution adaptée ?

- Site Internet : www.anpa.asso.fr
- Numéro de téléphone : 01 42 33 51 04
- Ecoute alcool : 0811 91 30 30
  (7/7 jours, coût d'un communication locale depuis un poste fixe)

Consultation d'alcoologie la plus proche de mon domicile
……………………………
……………………………
……………………………

le Coffee smile
- 1 tase de café
- 1 cuillère à soupe bombée de chocolat liquide
- Crème chantilly
- 1 cuillère à café de sure en poudre
- Un carré de chocolat noir rapé

Préparer une tasse de café, faire chauffer une casserole, la crème de chocolat et le sucre en poudre
Verser dans un un verre à grog, ajouter la Chantilly et saupaudrer de chocolat

le Dédicace
- 50 cl de jus de raisin
- 25 cl de jus d'orange
- 25 cl de jus de citron
- 4 cuillères à soupe de sucre en poudre
- Glaçons

Mélanger le tout… et dégustez très frais !

Fiche élaborée par le Groupe de Travail Education Thérapeutique - février 2007

Réseau HTA vasc

FIGURE 2 Fiche d'information patient téléchargeable sur www.htavasc.fr.

tante à rechercher, bien que peu fréquente en réalité, car de grosses consommations peuvent induire des hypertensions avec hypokaliémie. L'Antésite, les confiseries et le pastis sans alcool, les tabacs à chiquer sont riches en réglisse, ainsi que certains antiacides (Polysilane, réglisse Midy), certaines pastilles ou sirop antitussifs (Bonprax sirop) et certaines tisanes diététiques. La réglisse contient de l'acide glycyrrhizique qui est hydrolysé en acide glycyrrhétinique. Ce dernier est responsable de l'effet minéralocorticoïde en inhibant la 11ß-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2. Cette enzyme convertit le cortisol en cortisone qui est inactive sur les récepteurs minéralocorticoïdes. Ces derniers sont au contraire très sensibles au cortisol. Le blocage de la 11ß-hydroxystéroïde déshydrogénase par la réglisse induit des taux élevés de cortisol qui vont alors stimuler les récepteurs minéralocorticoïdes, mimant ainsi un « pseudohyperaldostéronisme primaire ». Il en résulte une hypertension parfois sévère avec kaliémie, rénine et aldostérone basses.[1, 2, 35]

Prise en charge des hypertensions iatrogéniques

La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez les patients recevant des agents presseurs, et la recherche de produits presseurs est la première étape de l'analyse d'une hypertension résistante ou récente, ce d'autant qu'il y a des points d'appel cliniques ou biologiques (hypokaliémie).

De même, une enquête exhaustive à la recherche de facteurs médicamenteux ou toxiques doit être réalisée chez les patients consultant pour une hypertension récente ou s'aggravant rapidement.[36] L'identification de l'agent iatrogène permet, dans la majorité des cas, son interruption qui peut conduire à la régression totale et rapide de l'ensemble des manifestations cliniques.[1, 2, 14] Les circonstances de survenue et le terrain sont souvent très évocateurs : hypertension de survenue brutale, hypertension devenue résistante au traitement avec une bonne observance, hypertension maligne, hypertension paroxystique aiguë,

hypertension avec hypokaliémie, femme jeune, sujet âgé, sujet fumeur, sujet transplanté… (fig. 1).

Le traitement d'une hypertension iatrogénique repose, dans la majorité des cas, sur l'arrêt du médicament ou du toxique. Le diagnostic de certitude de l'iatrogénie est confirmé, *a posteriori*, devant l'amélioration, voire la normalisation des chiffres tensionnels à distance de l'arrêt de l'agent causal. L'exemple caricatural est le pseudo-hyperaldostéronisme primaire induit par la prise de réglisse. Certains médicaments, qui sont des agents presseurs, sont cependant de nécessité absolue et ne peuvent être interrompus. C'est le cas des immunosuppresseurs, associés ou non aux corticostéroïdes, de l'érythropoïétine et des médicaments antiangiogéniques. Quand un traitement par AINS est nécessaire, les inhibiteurs calciques sont prescrits préférentiellement, leur effet antihypertenseur n'étant pas antagonisé par les AINS. En cas d'élévation confirmée de la pression artérielle sous ciclosporine, la diminution des doses, quand elle est possible, permet habituellement de diminuer efficacement l'hypertension chez plus de la moitié des patients. Un traitement antihypertenseur peut être introduit si cela est nécessaire en utilisant préférentiellement les inhibiteurs calciques.[1,2] Devant une hypertension induite par les antiangiogéniques, les ARA2 sont la classe d'antihypertenseurs à privilégier.[2]

Pour limiter le risque cardiovasculaire inhérent à la contraception avec estrogène de synthèse, il est préférable de prescrire une contraception de deuxième génération, après avoir, au préalable, vérifié l'absence de contre-indication artérielle ou veineuse, chez la patiente âgée de moins de 35 ans.[14,32] Le recul sur la pression artérielle est actuellement insuffisant avec les nouvelles contraceptions contenant de l'estradiol naturel (Zoely et Qlaira).[32] La pression artérielle est mesurée à chaque renouvellement, au moins tous les 6 mois. S'il est constaté une élévation significative de la pression artérielle en consultation, le diagnostic doit être étayé par une mesure ambulatoire.[14,15] En cas d'hypertension confirmée sous estroprogestatif, une alternative est proposée : progestatif, microprogestatif, implant à la progestérone, dispositif intra-utérin avec ou sans progestérone[14,32] avec une surveillance mensuelle de la pression artérielle. Si l'hypertension persiste à 3 mois, un bilan exhaustif est fait à la recherche d'une autre cause chez cette jeune femme, et un traitement antihypertenseur prescrit.[14-16]

Réduire la consommation d'alcool est une des règles d'hygiène de vie phare chez l'hypertendu (fig. 2).[14-16] L'Organisation mondiale de la santé recommande, pour tous, une consommation inférieure à 3 unités ou boissons standard par jour chez l'homme et inférieure à 2 unités par jour chez la femme. Chez les patients alcoolodépendants, l'abstinence est recommandée (tableau 5). Chez les patients hypertendus non alcoolodépendants, les recommandations européennes concernant l'hypertension artérielle recommandent de limiter la consommation d'alcool à 10-20 g/j chez la femme hypertendue et à 20-30 g/j chez l'homme. La consommation d'alcool hebdomadaire ne doit pas excéder 140 g chez l'homme et 80 g chez la femme.[14]

TABLEAU 5 **Définition de la consommation à risque d'alcool. Un verre contient 10 g d'alcool pur**

Hommes	Femmes
3 verres par jour	2 verres par jour
ou > 21 verres par semaine	ou > 14 verres par semaine
et/ou 5 verres par occasion	et/ou 4 verres par occasion

D'après l'organisation mondiale de la santé.

Conclusion

Le risque d'hypertension iatrogénique augmente avec l'âge du fait des polymédications, d'une baisse physiologique de la fonction rénale, du risque de mésusage lié à une plus large utilisation des génériques et aux troubles des fonctions supérieures. Le vieillissement de la population risque de voir augmenter la prévalence des hypertensions artérielles iatrogéniques si les cliniciens ne sont pas régulièrement mis en garde.[1,2] L'éducation des patients à risque peut limiter ce risque d'iatrogénie, en les informant des interactions potentielles des traitements et en leur demandant d'apporter leurs divers ordonnances en consultation. Beaucoup de médicaments ou agents toxiques peuvent être supprimés, remplacés ou réduits dans leur posologie.[15,16] Le médecin comme le pharmacien doivent être vigilants dans le suivi thérapeutique des maladies chroniques pour permettre un dépistage précoce d'une hypertension iatrogénique, le plus souvent réversible à l'arrêt de l'exposition. •

RÉSUMÉ Hypertensions artérielles médicamenteuses et toxiques

Divers agents toxiques ou médicamenteux peuvent induire une hypertension artérielle, l'aggraver ou limiter l'efficacité des médicaments antihypertenseurs. Cette hypertension iatrogénique doit être bien connue par les cliniciens et les pharmaciens étant donné les conséquences sur les prises en charge. Dans l'alimentation, une consommation excessive d'alcool (plus de 30 g/j) et plus rarement de l'acide glycyrrhizique (principe actif de la réglisse) sont à rechercher systématiquement devant une hypertension récente ou ne répondant pas à la stratégie thérapeutique habituelle. Dans la liste incriminée des médicaments, il faut retenir l'éthinylestradiol contenu dans la contraception (orale, anneau vaginal ou patch transdermique), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), les antiangiogéniques (ciblant la voie du *vascular endothelial growth factor* et son récepteur R2 ; Avastin, inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase), l'érythropoïétine recombinante humaine, les sympathomimétiques (notamment les vasoconstricteurs nasaux), les stéroïdes anabolisants, la bromocriptine (inhibiteur de la lactation), les inhibiteurs des monoamines oxydases (antidépresseurs). Le diagnostic d'hypertension artérielle iatrogénique doit être systématiquement évoqué devant un contexte clinique évocateur avec une enquête alimentaire minutieuse car ces hypertensions ont la particularité d'être partiellement ou totalement réversibles à l'arrêt de l'exposition.

SUMMARY Iatrogenic and drug-induced hypertensions

Various toxic or drug agents can induce arterial hypertension, aggravate or limit the efficiency of anti-hypertensive drugs. Iatrogenic and drug-induced hypertension should be well known by the clinicians and the pharmacists, given the impact for driving the management of patients. In the food, an excessive alcohol consumption (more than 30 g per day) and more rarely glycerizine (active ingredient of the licorice) should be systematically looked for in front of a recent hypertension or do not respond to usual treatment. In the list of offending medicines, we must remember ethinyl estradiol contained in the contraception (oral, vaginal ring or transcutaneous patch), non steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants (cyclosporine, tacrolimus), vascular endothelial growth factor and its receptor R2 (avastin, inhibitors of receptor tyrosine kinases), recombinant human erythropoietin, sympathomimetics (nasal decongestants), anabolic steroids, bromocriptine (inhibitor of lactation), psychotropes (tricyclics antidepressants, monoamine oxydase inhibitors). The diagnosis of iatrogenic hypertensions should be systematically suspected in front of a suggestive clinical context with a meticulous food questioning because these hypertensions are partially or fully reversible after exposure stops.

C. Mounier-Vehier déclare avoir fait, sur les 3 dernières années, des interventions ponctuelles pour AstraZeneca, Bayer Pharma, BMS, Boehringer Ingelheim, Bouchara Recordati, Daiichi Sankyo, Ardix-Therval-Euthérapie-Servier, Novartis Pharma, Menarini, Merck Serono, Microlife, Resmed, MSD, Omron, Sanofi, et pour les mutuelles Apreva, BTP-ProBTP ; et avoir été prise en charge à l'occasion de congrès par Daiichi Sankyo, Novartis, Ardix-Therval-Servier et Bouchara Recordati.
F. Boudghène déclare avoir été prise en charge à l'occasion de congrès par Daiichi Sankyo, Novartis, Servier, Sanofi Aventis et Bayer.
G. Claisse déclare avoir participé à des conférences pour AstraZeneca et Daiichi Sankyo, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Bouchara Recordati, Daiichi Sankyo, Servier et Pfizer.
P. Delsart déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Marie I. Hypertension artérielle d'origine médicamenteuse et toxique. Encycl Med Chir Cardiol 2010;11-301-G-10.
2. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. Am J Med 2012;125:14-22.
3. Canto C, Vogt-Ferrier N. Hypertension artérielle induite par les médicaments. Rev Med Suisse 2006;2:2463-7.
4. Clyburn EB, DiPette DJ. Hypertension induced by drugs and other substances. Semin Nephrol 1995;15:72-86.
5. Lai KN, Richards AM, Nicholls MG. Drug-induced hypertension. Adverse Drug React Toxicol Rev 1991;10:31-46.
6. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med 2005;165:490-6.
7. Polónia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. Cardiology 1997;88:47-51.
8. Liu LX, Rustgi AK. Cardiac myonecrosis in hypertensive crisis associated with monoamine-oxidase inhibitor therapy. Am J Med 1987;82:1060-4.
9. Bravo EL. Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds. Hypertension 1988;11:I7-I10.
10. Horowitz JD, Lang WJ, Howes LG, et al. Hypertensive responses induced by phenylpropanolamine in anorectic and decongestant preparations. Lancet 1980;1:60-1.
11. Lake CR, Zaloga G, Bray J, Rosenberg D, Chernow B. Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aids and the effects of caffeine: a placebo-controlled follow-up study. Am J Med 1989;86:427-32.
12. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with auto-immune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. N Engl J Med 1992;326:1654-60.
13. Gupta AK, Rocher LL, Schmaltz SP, et al. Short-term changes in renal function, blood pressure and electrolyte levels in patients receiving cyclosporine for dermatologic disorders. Arch Intern Med 1991;151:356-62.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.
15. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. Fundam Clin Pharmacol 2014;28:1-9.
16. Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. Presse Med 2014;43:1325-31.
17. Sundal E, Kaeser U. Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. Nephrol Dial Transplant 1989;4:979-87.
18. Raine AE. Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. Lancet 1988;1:97-100.
19. Carlini RG, Dusso AS, Obialo CI, Alvarez UM, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-1 release by endothelial cells. Kidney Int 1993;43:1010-4.
20. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. Am J Kidney Dis 1999;33:821-8.
21. Roger SD, Baker LR, Raine AE. Autonomic dysfunction and the development of hypertension in patients treated with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). Clin Nephrol 1993;39:103-10.
22. London GM, Zins B, Pannier B, et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. Kidney Int 1989;36:878-82.
23. Simon P. Érythropoïétine et hypertension artérielle chez l'insuffisant rénal chronique. Rev Med Interne 1995;16:457-61.
24. Guessous I, Eap CB, Bochud M. Blood pressure in relation to coffee and caffeine consumption. Curr Hypertens Rep 2014;16:468.
25. Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S, Jennings G, Whitworth JA. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans. Hypertension 1992;19:567-74.
26. Grünfeld JP, Eloy L, Ramos-Frendo B, Araujo A, Rothschild E, Russo-Marie F. Do glucocorticosteroids play a role in the regulation of blood pressure? A study performed with a glucocorticosteroid antagonist. Adv Nephrol Necker Hosp 1987;16:53-68.
27. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. Hypertens Res 1996;19:1-8.
28. Dworak N, Guelpa G, Robert D. Drug-induced arterial hypertension. Rev Med Suisse Romande 1990;110:1027-31.
29. Mashchak CA, Lobo RA. Estrogen replacement therapy and hypertension. J Reprod Med 1985;30:805-10.
30. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. Circulation 1996;94:483-9.
31. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995;273:199-208.
32. Haute Autorité de santé. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Fiche mémo HAS, juillet 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire
33. Bretza JA, Novey HS, Vaziri ND, Warner AS. Hypertension: a complication of danazol therapy. Arch Intern Med 1980;140:1379-80.
34. Leal-Cerro A, García-Luna PP, Villar J, et al. Arterial hypertension as a complication of prolonged ketoconazole treatment. J Hypertens (Suppl) 1989;7:S212-S213.
35. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. Science 1988;242:583-5.
36. van Zwieten PA, Sandor A, Csaba F. Interactions between antihypertensive agents and other drugs. European Society of Hypertension Clinical Practice Newsletters 2011;12(17). http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2015/03/ESH-Clinical-Practice-Newsletters_2011.pdf

À ÉVOQUER CHEZ TOUT PATIENT AYANT UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE SÉVÈRE, RÉSISTANTE OU ASSOCIÉE À UNE HYPOKALIÉMIE

Hyperaldostéronisme primaire

Laurence Amar
Hôpital européen Georges-Pompidou, unité d'hypertension artérielle, 75908 Paris Cedex 15, France ; université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité ; AP-HP, Paris, France.
www.centre-hypertension.org

L'hyperaldostéronisme primaire se définit par une augmentation de la synthèse d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale, inadaptée et relativement insensible au système rénine-angiotensine.[1] Elle se caractérise par une rétention sodée et une excrétion urinaire de potassium à l'origine d'une hypertension artérielle associée ou non à une hypokaliémie.

Prévalence et indications du dépistage

Dans les séries de plus de 1 000 patients hypertendus, la prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire variait de 6 à 20 %. Au vu des biais des différentes séries, on considère que 6 % est une estimation plus proche de la réalité. L'hypokaliémie, généralement définie par une kaliémie ≤ 3,5 mmol/L, n'est présente que chez une minorité de patients : dans une étude prospective italienne, la prévalence de l'hypokaliémie était de 7 % dans l'hypertension artérielle essentielle, 17 % dans l'hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie bilatérale des surrénales et 48 % dans les adénomes producteurs d'aldostérone.[2]
Cette prévalence et le rapport coût-bénéfice de sa recherche ne justifient pas un dépistage systématique lors de la découverte d'une hypertension. Les recommandations proposent de rechercher un hyperaldostéronisme primaire chez les patients ayant :[1]
– une hypertension modérée à sévère (HTA grade 3, pression artérielle ≥ 160/110 mmHg) ;
– une hypertension résistante ;
– une hypertension associée à une hypokaliémie spontanée ou induite par des diurétiques, kaliémie ≤ 3,5 mmol/L ;
– une hypertension associée à un incidentalome surrénal.
La Société française d'endocrinologie (recommandations en cours de publication) recommande également de rechercher un hyperaldostéronisme primaire devant une hypertension retentissant sur les organes cibles ou une morbidité cardiovasculaire disproportionnée avec le niveau et la durée de l'hypertension.

Causes de l'hyperaldostéronisme primaire

L'hétérogénéité de la présentation clinique et les données moléculaires connues laissent penser que l'hyperaldostéronisme primaire sporadique regroupe un ensemble de pathologies hétérogènes. D'un point de vue thérapeutique, on différencie les formes unilatérales des formes bilatérales. En effet, les formes unilatérales peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical et les formes bilatérales sont traitées médicalement.
Les formes unilatérales sont : l'adénome producteur d'aldostérone ou adénome de Conn, avec hypersécrétion localisée au sein d'un adénome unique ; les hyperplasies unilatérales des surrénales, avec hypersécrétion unilatérale d'aldostérone sans adénome visualisé à la tomodensitométrie ; les cortico-surrénalomes (exceptionnelles formes malignes).
Les formes bilatérales sont les hyperplasies bilatérales des surrénales et les formes familiales.

Diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire

Critères biologiques

Le diagnostic repose sur des critères biologiques gérés en deux étapes : le dépistage qui repose sur la détermination du rapport aldostérone/rénine, suivi d'un test de confirmation (fig. 1).

Dépistage

Les fluctuations de la rénine et de l'aldostérone sont généralement parallèles, si bien que le rapport aldostérone/rénine est moins variable que ces deux hormones prises séparément.
Afin de tenir compte de la régulation physiologique de la sécrétion d'aldostérone (apport sodé, cycle nycthéméral, position, kaliémie) et d'éviter sa perturbation par certains médicaments, la mesure de l'aldostérone, de la rénine et donc du rapport aldostérone/rénine doit être faite dans des conditions bien définies :
– en régime normosodé (natriurèse > 100 mmoL/24 h) ;
– le matin à jeun entre 8 et 10 heures ;
– en position assise depuis 15 minutes ;
– après avoir corrigé, si possible, la kaliémie par un apport de chlorure de potassium (l'hypokaliémie inhibe la sécrétion d'aldostérone, même dans l'hyperaldostéronisme primaire) ;
– 15 jours après l'arrêt d'un traitement par diurétique, bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine 2 ;
– 6 semaines après l'arrêt d'un traitement antialdostérone (spironolactone ou éplérénone) [v. tableau].

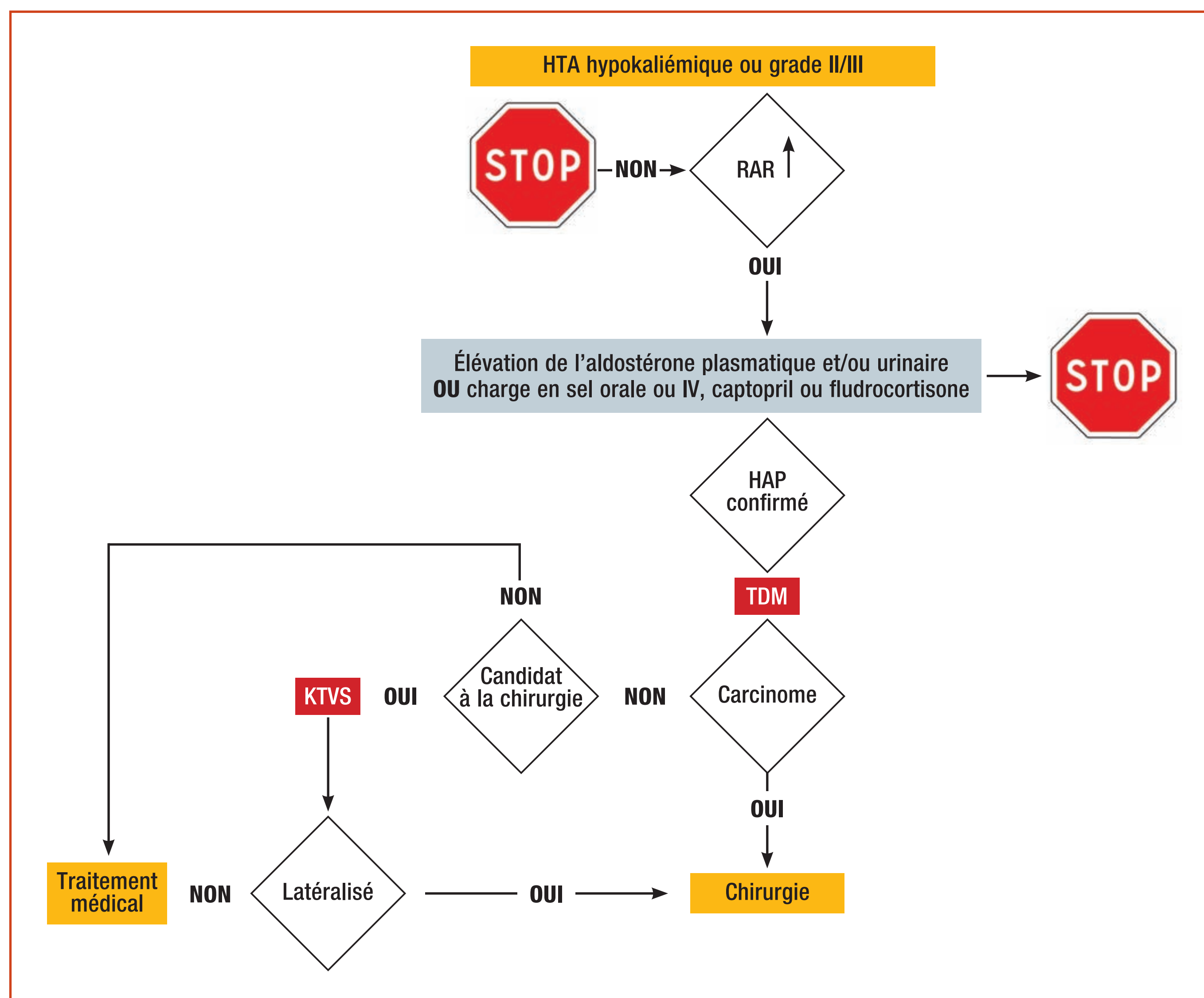


FIGURE 1 **Démarche diagnostique dans l'hyperaldostéronisme primaire.**
HAP : aldostéronisme primaire ; **HTA :** hypertension artérielle ; **IV :** intraveineuse ; **KTV :** cathétérisme veineux ; **RAR :** rapport aldostérone/rénine ; **TDM :** tomodensitométrie.

Il est également nécessaire d'arrêter les contraceptions contenant des estrogènes de synthèse qui peuvent fausser les dosages.[3]

Confirmation

La dissociation rénine-aldostérone mesurée par l'élévation du rapport aldostérone/rénine est un argument majeur pour le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire. Cependant, c'est un examen de dépistage peu spécifique. Il est donc nécessaire de confirmer le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire avant de poursuivre les explorations.

Les recommandations américaines prônent l'utilisation d'un test de freination : charge orale en sodium, perfusion de sérum sodé isotonique, test au captopril ou à la fludrocortisone.[1] Le test le plus utilisé et le plus étudié est la charge en sel intraveineuse dont la sensibilité diagnostique est de 73 % et la spécificité de 76 % en utilisant un seuil d'aldostérone plasmatique de 6,8 ng/dL (188 pmol/L).[4] Cependant, ces tests n'ont été évalués que rétrospectivement, dans des séries de petite taille, et généralement en comparaison les uns avec les autres.

Une alternative pour confirmer le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est de vérifier que le patient a une hypersécrétion absolue d'aldostérone, avec des concentrations élevées dans le plasma et/ou dans les urines.

Dans le service d'hypertension artérielle

de l'Hôpital européen Georges-Pompidou, on utilise les seuils diagnostiques suivants :[5]

– un rapport aldostérone/rénine > 63 pmoL/mU à deux reprises en ajustant la rénine à 5 mU/L lorsqu'elle est inférieure à ce seuil ;

– un taux d'aldostérone plasmatique > 500 pmol/L en position couchée ou > 550 pmol/L en position assise ou une aldostérone urinaire > 63 nmol/j.

Données d'imagerie

Tomodensitométrie

Une fois le diagnostic hormonal d'hyperaldostéronisme primaire confirmé, une imagerie des surrénales est réalisée, le plus souvent par tomodensitométrie (TDM). L'objectif est double :

– éliminer une tumeur maligne par la taille (un cortico-surrénalome mesure généralement plus de 4 cm) et la densité avant injection (une lésion < 10 unités Hounsfield est un adénome dans 98 % des cas) ;

– rechercher un adénome producteur d'aldostérone typique, décrit comme un nodule surrénal unique, de 10 à 20 mm de grand axe, sans lésion de la surrénale controlatérale (fig. 2).

La TDM suggère mais ne permet pas d'affirmer la présence d'un hyperaldostéronisme primaire unilatéral. Les incidentalomes de petite taille sont en effet fréquents et peuvent être associés à une hyperplasie bilatérale. Plusieurs études ont montré que si la décision de surrénalectomie n'était prise que sur la TDM, 20 % des patients ayant un hyperaldostéronisme primaire latéralisé n'auraient pas été opérés et la chirurgie aurait été proposée à 25 % des patients ayant un hyperaldostéronisme primaire bilatéral. La fréquence des incidentalomes augmente avec l'âge ; *a contrario*, on estime qu'avant 35 ans un hyperaldostéronisme primaire associé à un nodule surrénal unique est un adénome producteur d'aldostérone.

Cathétérisme veineux surrénal

L'examen de référence pour confirmer un hyperaldostéronisme primaire latéralisé est le cathétérisme veineux surrénal. Il consiste en l'introduction de cathéters dans la veine cave inférieure jusqu'aux veines surrénales pour prélever du sang dans les deux effluents surrénaux et dans la veine cave. On mesure l'aldostérone et le cortisol. La mesure du cortisol permet de vérifier que le cathétérisme des veines surrénales a été sélectif : l'examen n'est valide que si le rapport de concentration du cortisol entre veine cave et veine surrénale dépasse un seuil de sélectivité (généralement ≥ 2) des deux côtés. Si cette condition est remplie, on compare le rapport aldostérone sur cortisol entre les deux veines surrénales ; le cathétérisme est latéralisé si ce rapport dépasse un seuil de latéralisation (généralement ≥ 4).

Cet examen, difficile et invasif, doit être réalisé par un opérateur entraîné. Il est mal standardisé. L'interprétation des résultats est variable selon les équipes avec des seuils de sélectivité et de latéralisation qui fluctuent considérablement en fonction des différents centres.[6]

Formes familiales

Plus de 90 % des hyperaldostéronismes primaires sont apparemment sporadiques, mais quatre formes familiales autosomiques dominantes ont été décrites :

– l'hyperaldostéronisme familial de type 1 (FH1) aussi appelé *Glucocorticoid Remediable Aldosteronism* ou hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone ; il est dû à un gène hybride *CYP11B1/CYP11B2* ;

– l'hyperaldostéronisme familial de type 2 (FH2), défini par la présence d'au moins deux cas d'hyperaldostéronisme primaire chez des apparentés du premier degré ; le gène en cause n'a pas été identifié ;

– l'hyperaldostéronisme familial de type 3 (FH3), décrit en 2011 dans quelques familles ; le gène muté est *KCNJ5* qui code un canal potassique appelé Kir3.4 ; le phénotype est variable ;

– l'hyperaldostéronisme familial de type 4 (FH4), décrit très récemment, lié à une mutation du gène *CACNA1D* qui code un canal calcique.

Ces formes familiales constituent moins

TABLEAU

Effet des médicaments sur les dosages de rénine et d'aldostérone et délai de sevrage afin d'effectuer les dosages de rénine active et d'aldostérone sans interférence médicamenteuse

	Taux de rénine	Taux d'aldostérone	Effet sur le RAR	Délai de sevrage
Bêtabloquants	↓↓	↓	↑	2 semaines
Diurétiques	↑	↑↑	↓	2 à 4 semaines
Spironolactone Éplérénone	↑	↑↑	↓	6 semaines
IEC	↑	↓	↓	2 semaines
ARA II	↑	↑↑	↓	2 semaines
Inhibiteurs calciques dihydropyridines	↑	→↑	↓	2 semaines
Inhibiteurs de la rénine	↑	↓	↓	6 semaines
AINS	↓↓	↓	↑	2 semaines
Estrogènes de synthèse	↓	→	↑	6 semaines

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; **ARA II :** antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; **IEC :** inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; **RAR :** rapport aldostérone-rénine.

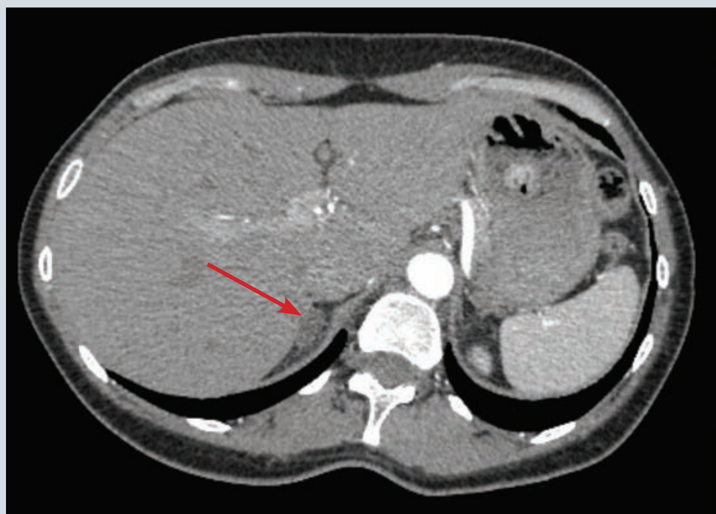


FIGURE 2 **Tomodensitométrie d'un adénome producteur d'aldostérone avec nodule surrénal droit de 17 mm de grand axe et de densité de 4 UH.**

En pratique

- Rechercher un hyperaldostéronisme primaire chez tout patient ayant une hypertension artérielle sévère ou associée à une hypokaliémie.
- L'absence d'hypokaliémie ne permet pas d'éliminer un hyperaldostéronisme primaire.
- Faire des dosages de rénine et d'aldostérone après interruption des médicaments pouvant interférer.
- Plus de 40 % des patients ayant des surrénales normales ou hyperplasiques sur la tomodensitométrie ont une sécrétion unilatérale d'aldostérone et peuvent bénéficier d'une surrénalectomie.
- Après surrénalectomie, l'hypertension est guérie dans 40 % des cas. En revanche, il y a une amélioration du contrôle tensionnel et une diminution des traitements dans 80 % des cas.

de 10 % des hyperaldostéronismes primaires, mais la découverte des gènes responsables a conduit à des avancées majeures dans la compréhension de la pathogénie de l'hyperaldostéronisme primaire.

Histoire naturelle

Plusieurs études ont montré que, à pression artérielle égale, les complications cardiovasculaires sont plus fréquentes dans l'hyperaldostéronisme primaire que dans l'hypertension artérielle essentielle. Les patients ayant un hyperaldostéronisme primaire ont une masse ventriculaire gauche plus élevée, une dysfonction diastolique plus fréquente, et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de fibrillation atriale par comparaison à des hypertendus essentiels appariés sur le niveau de pression artérielle, la durée de l'hypertension, l'âge et le sexe. Au niveau rénal, plusieurs études ont montré qu'une concentration élevée d'aldostérone était associée à une réduction du débit de filtration glomérulaire.[7]

Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire

Il a trois objectifs : le contrôle de la kaliémie, la guérison de l'hypertension ou l'amélioration de son contrôle, et la réduction de l'hypersécrétion d'aldostérone.

Traitement chirurgical

Chez les patients ayant un hyperaldostéronisme primaire unilatéral, le traitement le plus logique pour atteindre ces objectifs est la suppression de l'hypersécrétion d'aldostérone par la surrénalectomie.

La laparoscopie est la voie d'abord de référence en raison de sa faible morbidité et de séjours hospitaliers plus courts.

La surrénalectomie normalise la kaliémie et abolit l'hypersécrétion d'aldostérone chez plus de 90 % des patients ayant un hyperaldostéronisme primaire unilatéral. Le taux de guérison de l'hypertension est de 42 % dans les séries de plus de 70 patients.[8] Lorsque la surrénalectomie ne guérit pas l'hypertension, elle apporte une réduction de la pression artérielle systolique de -25 à -40 mmHg, associée ou non à une réduction du score de traitement (généralement -1 à -2 classes de médicaments). Si l'on prend en compte la guérison et l'amélioration, 74 à 100 % des patients tirent un bénéfice tensionnel de l'intervention.[5]

Traitement médical

À court terme, les objectifs thérapeutiques peuvent être atteints par la prescription de spironolactone à la dose de 1 à 2 mg/kg/j. À long terme, cet antagoniste minéralo-corticoïde peu spécifique entraîne de nombreux effets secondaires (gynécomastie, impuissance, mastodynies, dysménorrhée), dont la fréquence et l'intensité dépendent de la dose. L'éplérénone est également un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde. Il n'a pas de propriété antiandrogénique.[9] Cependant, l'éplérénone est moins efficace que la spironolactone et n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France dans l'hypertension artérielle.

Si ces antagonistes sont inefficaces ou mal tolérés en monothérapie, il faut dissocier l'objectif kaliémique et l'objectif tensionnel. Le premier est atteint par de faibles doses d'antagonistes minéralo-corticoïdes ou d'amiloride, le second par une combinaison des antihypertenseurs usuels avec notamment des diurétiques thiazidiques et des inhibiteurs calciques.

D'autres molécules ont été étudiées ces dernières années comme les inhibiteurs de l'aldostérone synthase[10] et de nouveaux antagonistes du récepteur minéralocorticoïdes[11], mais à ce jour elles ne sont pas commercialisées. •

L. Amar déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire touche 6 % des patients hypertendus. Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient ayant une hypertension artérielle sévère, résistante, ou associée à une hypokaliémie. Le test de dépistage consiste en la mesure du rapport aldostérone sur rénine. Devant une élévation de ce rapport, le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est confirmé devant une élévation des concentrations d'aldostérone basale plasmatique et/ou urinaire ou l'absence de suppression de l'aldostérone lors de tests dynamiques (notamment le test de charge sodée intraveineuse). La tomodensitométrie a pour but de s'assurer de l'absence de carcinome surrénal et d'étudier la morphologie des surrénales. Le caractère uni- ou bilatéral de la sécrétion d'aldostérone repose sur la réalisation d'un cathétérisme des veines surrénales. Devant une forme unilatérale, le traitement consiste en une surrénalectomie avec une guérison de l'hypertension dans 42 % des cas, une amélioration dans 40 % des cas, et une guérison de l'hypokaliémie et des anomalies hormonales dans la quasi-totalité des cas. Devant une forme bilatérale ou chez des patients ne souhaitant pas se faire opérer, le traitement repose sur la spironolactone le plus souvent à des doses de 25 ou 50 mg associée à d'autres antihypertenseurs, de type diurétiques ou inhibiteurs calciques.

SUMMARY Primary aldosteronism

Primary aldosteronism affects 6% of hypertensive patients. The diagnosis should be suspected in any patient with severe or resistant hypertension or hypertension associated with hypokalemia. The screening test consists on the assessment of the aldosterone to renin ratio. In case of an elevated ratio, the diagnosis of primary aldosteronism is confirmed by either elevated concentrations of basal plasma and/or urinary aldosterone or absence of suppression of aldosterone during dynamic test (including the saline infusion test). CT aims to ensure the absence of adrenal carcinoma and to study the morphology of the adrenals. The unilateral or bilateral type of aldosterone secretion is based on the realization of an adrenal venous sampling. When the hypersecretion is unilateral, the treatment consists of adrenalectomy leading to cure of hypertension in 42% of cases, improvement in 40% of cases. For patient with bilateral disease or who don't want to undergo surgery, treatment is based on spironolactone usually at doses of 25 or 50 mg in combination with other antihypertensives drugs such as diuretics or calcium channel blockers.

RÉFÉRENCES

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266-81.
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006;48:2293-300.
3. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1797-804.
4. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. J Hypertens 2007;25:1433-42.
5. Steichen O, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. Horm Metab Res 2012;44:221-7.
6. Lethielleux G, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O. Influence of diagnostic criteria on the interpretation of adrenal vein sampling. Hypertension 2015;65:849-54.
7. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet 1998;352:1252-6.
8. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wangberg B. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. Br J Surg 2015;102:307-17.
9. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
10. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin PF. Hormonal effects of the new direct aldosterone synthase inhibitor, LCI699, in patients with primary aldosteronism. J Hypertension 2010;28:E226-E7.
11. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2013;34:2453-63.



DYSPLASIE FIBROMUSCULAIRE ACCESSIBLE À UNE ANGIOPLASTIE OU ATTEINTE ATHÉROMATEUSE FAISANT PRIVILÉGIER LE TRAITEMENT DU RISQUE VASCULAIRE ?

Sténoses artérielles rénales

Pierre Lantelme, Brahim Harbaoui, Pierre-Yves Courand
Fédération de cardiologie Croix-Rousse – Lyon Sud, Hospices civils de Lyon, 69004, Lyon, France ; université Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France.
pierrelantelme@hotmail.com

La sténose des artères rénales est arbitrairement définie comme une réduction du diamètre de 60 %. Pourquoi s'y intéresser dans l'hypertension artérielle ? Il s'agit d'une situation fréquente puisqu'elle est retrouvée dans 1 à 5 % des hypertensions[1] et sa prévalence augmente avec l'âge ; elle peut être en cause dans l'élévation tensionnelle comme l'ont démontré les expériences animales de Goldblatt dans les années 1930. L'hypertension artérielle rénovasculaire se définit comme une hypertension artérielle secondaire à la sténose de l'artère rénale. Au-delà de la simple présence d'une réduction de calibre de l'artère rénale, il y a la question fondamentale de l'imputabilité de l'hypertension à cette sténose qui fait toute la difficulté à la fois du diagnostic et de la prise en charge. L'hypertension rénovasculaire est une cause fréquente d'hypertension artérielle secondaire et d'hypertension réfractaire.[2]

Physiopathologie

Le système rénine-angiotensine est directement impliqué dans la physiopathologie de l'hypertension rénovasculaire et de ses conséquences cardiovasculaires. Expérimentalement, la réduction de la pression en aval de la sténose stimule la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire ; l'activation du système rénine-angiotensine qui en résulte augmente la pression de perfusion rénale du rein sténosé au prix d'une hypertension artérielle systémique. Les expériences chez l'animal ont bien montré toutefois que cette activation est transitoire et que par la suite l'hypertension artérielle devient essentiellement volo-dépendante sans hyperactivité décelable du système rénine-angiotensine. Cela est retrouvé en pratique clinique car si une hypokaliémie est un élément d'orientation classique, l'hyperaldostéronisme secondaire est rarement retrouvé. Contrairement à d'autres formes d'hypertension artérielle secondaires, les dosages hormonaux sont ainsi plus utilisés pour écarter d'autres formes d'hypertension artérielle secondaires et notamment les hyperaldostéronismes primaires que pour étayer le diagnostic.

Il est important de distinguer deux types de sténose de l'artère rénale, la dysplasie fibromusculaire relativement rare (10 % des cas) et la sténose athéromateuse des artères rénales beaucoup plus fréquente (90 %), qui ont des mécanismes, des présentations cliniques et des implications pratiques très différentes bien que leur dépistage partage un objectif commun, à savoir l'amélioration du contrôle tensionnel et, au-delà, du pronostic cardiovasculaire. Des exemples typiques de ces deux formes de sténose sont reproduits dans la figure (*v.* p. 823).

Tableau clinique et pronostic

Dysplasie fibromusculaire

La dysplasie fibromusculaire est un groupe hétérogène de maladies non athéromateuses et non inflammatoires de la paroi des artères rénales, digestives et cérébrales, d'origine inconnue. Observée essentiellement chez la femme entre 30 et 50 ans, elle est probablement multifactorielle, avec en particulier une composante génétique et une exposition fréquemment retrouvée au tabac. La classification angiographique s'est substituée à la classification histologique pour des raisons opérationnelles. La forme la plus classique est multifocale, en collier de perles. La dysplasie fibromusculaire peut avoir des conséquences graves du fait de la sévérité de l'hypertension artérielle qui lui est associée et également du fait des complications neurologiques en rapport avec l'atteinte des vaisseaux cérébraux qu'il est donc important de dépister : dissection, rupture d'anévrisme, accident vasculaire cérébral (AVC).

> Point essentiel : une hypertension artérielle associée à une dysplasie fibromusculaire est *a priori* une hypertension rénovasculaire.

Sténose athéromateuse des artères rénales

Elle partage les mêmes facteurs de risque que les autres localisations de l'athérome, et est le plus souvent rencontrée chez l'homme à risque cardiovasculaire ayant volontiers d'autres localisations athéromateuses. Dans sa forme caractéristique elle est de localisation ostiale (*v.* figure). Avant d'être une cause potentielle d'hypertension artérielle, et c'est là une différence majeure par rapport à la dysplasie fibromusculaire, la sténose de l'artère rénale athéromateuse est un marqueur de risque cardiovasculaire extrêmement puissant. Ainsi la sténose athéromateuse de l'artère rénale augmente considérablement le risque coro-

narien.[3] Elle est également associée à un risque accru d'AVC et d'insuffisance rénale. La principale conséquence de la mise en évidence d'une sténose athéromateuse de l'artère rénale est donc de bien reconnaître ces patients comme étant à haut risque cardiovasculaire et de déclencher des mesures appropriées : dépistage d'autres localisations d'athérome et intensification des mesures de prévention.

Point essentiel : une hypertension artérielle associée à une sténose athéromateuse de l'artère rénale n'est pas *a priori* une hypertension rénovasculaire.

La présentation clinique est variable. L'hypertension artérielle est souvent sévère ou récemment aggravée, voire réfractaire. Le contexte – femme jeune ou patient plus âgé athéromateux – permet d'évoquer la forme anatomique en cause. À l'examen clinique on recherche le classique souffle systolo-diastolique (en fait rarement entendu en diastole) sur la ligne qui va de la xiphoïde à l'ombilic. Biologiquement, l'hypokaliémie satellite d'un hyperaldostéronisme et une insuffisance rénale, surtout si elle est déclenchée par un bloqueur du système rénine-angiotensine, sont des éléments classiques qui doivent faire évoquer le diagnostic. Plus rarement, des tableaux d'œdème aigu du poumon brutaux, « flashs », peuvent traduire des sténoses bilatérales des artères rénales.

Moyens diagnostiques

Les étapes classiques du diagnostic d'une hypertension rénovasculaire ont longtemps été de faire le diagnostic de la sténose et de rechercher des éléments d'imputabilité pour rattacher l'hypertension artérielle à la sténose. Compte tenu des données des essais récents sur la sténose athéromateuse de l'artère rénale *(v. infra)*, on peut quasiment résumer actuellement la deuxième étape à l'analyse du contexte clinique *(v. supra)* et de l'aspect des lésions. Dans un contexte de dysplasie fibromusculaire, l'hypertension artérielle rénovasculaire peut être retenue « par défaut », alors que dans un contexte polyvasculaire une sténose athéromateuse de l'artère rénale n'est habituellement pas responsable d'une hypertension rénovasculaire. La démarche diagnostique s'est ainsi simplifiée en étant actuellement centrée sur le diagnostic positif morphologique.

L'examen de première intention est l'écho-Doppler des artères rénales. Cet examen non invasif, non irradiant, doit être pratiqué par un opérateur entraîné. Son coût est faible et sa rentabilité diagnostique importante. Le radiologue cherche des signes directs de sténose de l'artère rénale comme l'accélération du flux (> 2 m/s) ou des turbulences ; il cherche également des signes indirects comme la perte du pic systolique précoce ou des indices de résistance abaissés. Il permet également d'analyser la morphologie des reins et apporte ainsi, avec l'analyse hémodynamique, des éléments fonctionnels complémentaires à l'analyse du degré de sténose. Cet examen est de réalisation difficile, voire impossible chez les patients obèses ; il ne permet habituellement pas d'analyser les artères polaires. En revanche, il peut être facilement répété notamment dans le suivi d'une revascularisation.

Les examens de confirmation sont la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

La TDM nécessite l'injection rapide de produit de contraste, les acquisitions sont très courtes (5-10 sec) et le temps total d'examen ne dépasse pas 10 minutes. La résolution spatiale est excellente (de l'ordre de 0,5 mm) et assez peu sensible aux artefacts respiratoires. La TDM permet une bonne visualisation des sténoses en 3D et facilite la stratégie thérapeutique avant une éventuelle angioplastie. Elle permet également la visualisation des reins et des glandes surrénales, ce qui peut être intéressant dans la recherche d'autres formes secondaires d'hypertension artérielle. Il est nécessaire de préciser sur la prescription si une recherche de nodule surrénalien est requise car cela modifie le protocole d'examen. La TDM a néanmoins des limites : elle est gênée par la présence de calcifications et ne fournit aucune information hémodynamique. Bien entendu, cet examen est irradiant et la néphrotoxicité des produits de contraste en limite

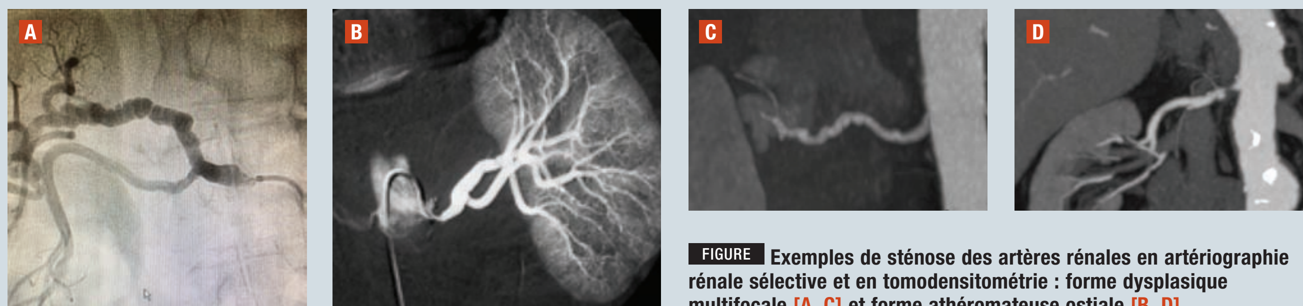


FIGURE **Exemples de sténose des artères rénales en artériographie rénale sélective et en tomodensitométrie : forme dysplasique multifocale [A, C] et forme athéromateuse ostiale [B, D].**

TABLEAU **Avantages, inconvénients et limites des différentes techniques d'imagerie utilisées dans le diagnostic des sténoses de l'artère rénale**

	Écho-Doppler	TDM multibarettes	IRM
Avantages	Coût faible : 100 € Innocuité Morphologie et fonction Pas de contrindication	Coût moyen : 200 € Morphologie 3D Résolution spatiale haute Étude des surrénales	Produit non néphrotoxique (Gd) Morphologie 3D Non irradiant Calcifications non gênantes
Inconvénients	Opérateur-dépendant Patient-dépendant Limité aux artères et reins	Iode (IRC) Calcifications (degré sténose) Sujet obèse	Coût élevé : 400 € Résolution spatiale < TDM Contre-indications spécifiques Pas d'examen des stents
Limites	Sujet jeune, mince Suivi (stent)	Sujet tout venant Suivi (stent) Cartographie pré-opératoire	Patient ayant une IRC Suivi (non stent) Cartographie pré-opératoire

Gd : gadolinium ; **IRC :** insuffisance rénale chronique ; **IRM :** imagerie par résonance magnétique ; **TDM :** tomodensitométrie.

l'utilisation en cas d'insuffisance rénale. L'IRM nécessite des acquisitions assez longues (20-30 s) avec injection de gadolinium pendant lesquelles le patient doit pouvoir tenir une apnée. La durée totale de l'examen est de 30 minutes. L'IRM n'est pas irradiante et n'utilise pas de produit néphrotoxique ; elle n'est pas gênée par les calcifications et permet donc l'analyse des sténoses calcifiées aussi bien que des autres. Sa résolution spatiale est moins bonne que celle de la TDM et peut conduire à sous-diagnostiquer des lésions dysplasiques ou à ne pas voir des artères polaires. C'est un examen qui a par ailleurs une forte tendance à la surestimation du degré des sténoses. Il devient impossible en cas de présence d'un stent, ce qui n'est pas le cas de la TDM. L'IRM est l'examen à privilégier chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée (clairance supérieure à 30 mL/min), en utilisant des produits de dernière génération pour limiter le risque de fibrose systémique néphrogénique. Chez l'insuffisant rénal, des acquisitions sans injection de produit de contraste peuvent également être utilisées, avec des résultats toutefois moins performants que ceux qui sont habituellement obtenus avec injection de gadolinium. Les avantages et inconvénients de chaque technique sont résumés dans le tableau ci-dessus.

L'artériographie reste en 2015 la méthode de référence du diagnostic de sténose des artères rénales. Elle offre la meilleure résolution. C'est une technique invasive qui est habituellement réalisée lorsqu'une revascularisation a été programmée et beaucoup plus rarement à titre diagnostique seul. Elle pourrait être utilement complétée dans le futur par des techniques de mesures de la pression intra-rénale par guide de pression (FFR) pour apporter des informations sur le caractère ischémiant d'une sténose et permettre une sélection plus juste des cas où une revascularisation reste intéressante à l'instar de ce qui est fait en coronarographie.[4]

Prise en charge et surveillance

La stratégie thérapeutique, notamment en matière de revascularisation, est très différente pour la dysplasie fibromusculaire et la sténose athéromateuse de l'artère rénale.

En présence d'une dysplasie fibromusculaire

La revascularisation par angioplastie, habituellement au ballon seul, est discutée de principe dans l'espoir d'améliorer, voire de guérir l'hypertension artérielle même si cet espoir ne concerne qu'un patient sur trois environ.[5]

Deux éléments sont très importants à prendre en considération pour en évaluer le bénéfice potentiel :

– la forme anatomique car, selon que les lésions sont plutôt diffuses ou au contraire focales, le bénéfice ne sera pas le même (bénéfice supérieur attendu en cas de forme focale) ;

– l'âge du patient et l'ancienneté de l'hypertension artérielle, les résultats étant d'autant meilleurs que l'âge est précoce.[5]

Dans des formes anatomiques complexes la chirurgie peut être discutée. La dysplasie fibromusculaire reste une pathologie hétérogène où le traitement médical conserve une place importante et pour laquelle nous manquons d'essais randomisés.

En présence d'une sténose athéromateuse de l'artère rénale

La majorité de ces sténoses ne sont pas en cause dans l'hypertension artérielle et les examens morphologiques ne permettent pas de juger du retentissement fonctionnel d'une lésion ; on sait en effet qu'il n'y a pas de strict parallélisme entre la sévérité angiographique d'une sténose et son caractère ischémiant. Les essais randomisés qui ont entrepris de répondre à la question du bénéfice de l'angioplastie dans les sténoses de l'artère rénale ont

donc inclus des patients ayant une sténose athéromateuse de l'artère rénale et probablement très peu d'authentiques hypertensions artérielles rénovasculaires. Dans ces conditions, le résultat est sans ambiguïté et a récemment été repris dans une méta-analyse : la revascularisation n'améliore ni le pronostic ni le contrôle tensionnel par rapport au traitement médical. Elle permet simplement une diminution très modeste, bien que significative dans cette méta-analyse, du nombre de traitements.[6] Les deux conclusions claires pour la pratique clinique sont qu'il ne faut pas revasculariser largement les sténoses athéromateuses de l'artère rénale et qu'il est sûr de gérer ces patients avec un traitement médical optimal incluant un bloqueur du système rénine-angiotensine. Est-ce vraiment une surprise ? Pas vraiment, pour deux raisons essentielles : nous sommes totalement incapables d'identifier parmi les sténoses celles qui étaient responsables d'hypertension artérielle et comment escompter un bénéfice en mettant un « stent » sur une plaque d'athérome sans conséquence hémodynamique ; le diagnostic est souvent fait chez des patients âgés à un stade où même en présence d'une vraie hypertension rénovasculaire d'origine athéromateuse, les lésions de néphro-angiosclérose sont déjà avancées et en grande partie irréversibles. L'étude CORAL[7] publiée en 2014 nous aide à préciser ce qu'est le traitement médical optimal. Il s'agit du plus grand essai randomisé sur l'angioplastie des sténoses athéromateuses de l'artère rénale à ce jour incluant prêt de 1 000 patients.[7] Une stratégie de traitement médical optimal était comparée à la même stratégie associée à un *stenting*. Les enseignements de cette étude sont qu'au-delà d'une différence mineure de pression artérielle entre les deux bras, le stent n'améliore pas le pronostic des patients (pas d'effet sur le critère composite de jugement associant des critères de morbi-mortalité cardiovasculaire et rénale) ; d'autre part, dans le bras contrôle, le taux d'événements cardiovasculaires était particulièrement bas eu égard au niveau de risque élevé des patients (population âgée et à forte prévalence de diabète et d'insuffisance rénale) en faveur d'une efficacité de la prise en charge médicamenteuse. Ainsi, le traitement de type « CORAL » basé sur l'utilisation systématique d'un bloqueur du système rénine-angiotensine, d'un antiagrégant plaquettaire et d'une statine, plus ou moins associé à un diurétique et à un antagoniste calcique, doit être le socle de la prise en charge de ces patients. Vis-à-vis de l'emploi d'un bloqueur du système rénine-angiotensine, deux précautions sont importantes à rappeler : l'emploi de petites doses au démarrage du traitement et la surveillance rigoureuse de la fonction rénale à chaque augmentation de dose et au cours du suivi.

L'angioplastie n'a-t-elle plus aucune place ? Si, probablement. Il existe en effet des patients à très haut risque soit rénal, soit cardiovasculaire qui ont souvent été exclus de ces essais et chez qui la revascularisation reste justifiée : ischémie rénale sévère, lésion pré-occlusive, sténoses bilatérales, œdèmes aigus flashs… Ces situations sont peu nombreuses et ne seront jamais évaluées dans des essais randomisés de grande ampleur, mais le bon sens doit l'emporter… Dans ces cas, l'angioplastie recourt habituellement au *stenting* de la lésion.

L'autre élément très important, en particulier s'il n'y a pas eu de geste de revascularisation, est la surveillance de la fonction rénale, de la sténose et de son retentissement par écho-Doppler pour dépister une aggravation de la sténose ou une souffrance du rein qui conduit à reconsidérer l'option thérapeutique.

Conclusion

La découverte d'une sténose de l'artère rénale est fréquente dans un contexte d'hypertension artérielle. Il est important d'en distinguer les deux formes essentielles, la dysplasie fibromusculaire et la sténose athéromateuse de l'artère rénale. Les implications sont en effet très différentes. Si la revascularisation est largement discutée dans la dysplasie fibromusculaire, sa place s'est considérablement réduite dans la sténose athéromateuse de l'artère rénale et c'est au contraire le traitement du risque cardiovasculaire qui doit être privilégié. •

P. Lantelme déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour Saint-Jude et Medtronic en 2014, et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Servier et Medtronic en 2014.
B. Harbaoui déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
P.-Y. Courand déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Bouchara-Recordati, MSD, Menarini et Servier.

RÉFÉRENCES

1. **Derkx FH, Schalekamp MA.** Renal artery stenosis and hypertension. Lancet 1994; 344:237-9.
2. **Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al.** Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. Presse Med 2014;43:1325-31.
3. **Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Friberg P.** Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. J Hypertens 1999;17:1743-50.
4. **Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, et al.** Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2010;3:537-42.
5. **Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF.** Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2010;56:525-32.
6. **Riaz IB, Husnain M, Riaz H, et al.** Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. Am J Cardiol 2014;114:1116-23.
7. **Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al.**; the CORAL investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 2014;370:13-22.

RÉSUMÉ Sténoses artérielles rénales
Une sténose de l'artère rénale est retrouvée chez 1 à 2 % des sujets hypertendus. Son diagnostic positif repose sur l'écho-Doppler en première intention, suivi d'un test de confirmation qui est soit la tomodensitométrie, soit l'imagerie par résonance magnétique. Quand le diagnostic est affirmé, le clinicien doit se poser trois questions : 1) quelle est la forme anatomique entre une dysplasie fibromusculaire et une sténose de l'artère rénale athéromateuse ? 2) quelle est la relation entre la sténose et l'hypertension avec deux situations opposées ; en présence d'une dysplasie fibromusculaire, l'hypertension peut lui être imputée *a priori*, alors que ce n'est pas le cas pour la sténose de l'artère rénale athéromateuse ; 3) y a-t-il une indication de revascularisation avec, là encore, deux situations opposées ; l'angioplastie rénale guérit environ un tiers des patients avec une dysplasie fibromusculaire et améliore le contrôle tensionnel chez bon nombre d'autres ; elle doit être discutée dans ce contexte. En revanche, dans les sténoses athéromateuses de l'artère rénale, plusieurs essais randomisés ont montré que la revascularisation rénale amenait un bénéfice limité, si tant est qu'il y en ait un, sur la pression artérielle, mais, surtout, elle ne procurait aucun bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires. Dans ce contexte, la revascularisation doit donc être limitée à des cas très sélectionnés alors que, dans tous les cas, il faut optimiser la prévention cardiovasculaire en recourant largement aux bloqueurs du système rénine-angiotensine, aux statines et à l'aspirine. Quelle que soit la prise en charge, les patients ayant une sténose de l'artère rénale doivent être surveillés à la fois sur le plan rénal pour dépister une re-sténose ou une altération de la fonction, et sur le plan cardiovasculaire pour dépister des complications particulièrement dans le contexte d'une sténose de l'artère rénale athéromateuse.

SUMMARY Renal artery stenosis
Renal artery stenosis (RAS) is found in 1 to 2% of all hypertensive patients. Its diagnosis involves as a first step Doppler ultrasound and as a confirmatory test, CT scan or MRI. When the diagnosis is confirmed, three questions should be addressed by the clinician: 1) the anatomical form that is, fibromuscular dysplasia (FD) or atherosclerotic RAS (ARAS); 2) the potential relation between RAS and hypertension with major differences according to the two main etiologies; in the presence of FD, hypertension is *a priori* related to the stenosis while it is not the case with ARAS; 3) is there an indication for revascularization with again two opposite situations. Renal angioplasty may cure up to one third of patients with FD and improve blood pressure control in some others and has thus to be discussed in this clinical context. On the contrary, several randomized trials have shown that the blood pressure benefit of renal revascularization is limited if any in ARAS and, above all, not associated with an improvement of cardiovascular and renal outcomes. Renal angioplasty should thus be restricted to highly selected patients while in all cases, cardiovascular prevention should be intensified, based on renin angiotensin system blockers, statins, and aspirin use. Whatever the management, these patients should be followed both on the renal side to detect restenosis or renal impairment, and on other cardiovascular complications particularly in the presence of ARAS.

RARES MAIS À ÉVOQUER CHEZ TOUT JEUNE PATIENT AYANT UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANT AU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Phéochromocytome et paragangliome

Anne-Paule Gimenez-Roqueplo
Service de génétique, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris, France.
anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr

Les phéochromocytomes et les paragangliomes ont la même origine embryologique, le neuro-ectoderme. Le terme « paragangliome » définit une tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine extrasurrénal, du système nerveux sympathique ou parasympathique, le terme « phéochromocytome » étant réservé aux paragangliomes fonctionnels développés aux dépens de cellules chromaffines de la médullo-surrénale (fig. 1). Les paragangliomes associés au système sympathique sont localisés dans la région thoraco-abdomino-pelvienne. Souvent fonctionnels, ils sécrètent des catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline). Les paragangliomes associés au système parasympathique se développent dans le cou et au niveau de la base du crâne et sont rarement fonctionnels. Environ 15 % des paragangliomes peuvent être malins et développer des métastases à distance d'un site paraganglionnaire (ganglions, os, foie, poumons). Les recommandations de prise en charge de l'*Endocrine Society* ont été publiées en 2014.[1] Les connaissances sur les phéochromocytomes et les paragangliomes ont été bouleversées par les progrès de la génétique qui ont un impact direct sur la prise en charge des patients atteints et de leur famille. On estime désormais que plus de 30 % des phéochromocytomes et paragangliomes sont d'origine génétique. Alors que les phéochromocytomes et paragangliomes sporadiques sont habituellement bénins et de croissance lente, les formes familiales sont souvent multiples, récidivantes et parfois malignes.

Circonstances de découverte

Les phéochromocytomes et les paragangliomes fonctionnels sont classiquement révélés par une labilité tensionnelle importante ou une symptomatologie évocatrice (céphalées, palpitations, sueurs), une hypertension artérielle résistante, un syndrome de masse, une complication cardiovasculaire (défaillance cardiaque ou syndrome de tako-tsubo), un incidentalome, ou diagnostiqués à l'occasion des examens prescrits chez un apparenté asymptomatique porteur d'une mutation sur un gène de prédisposition au phéochromocytome/paragangliome détectée par le dépistage génétique familial.

Explorations diagnostiques

Biologie

Les marqueurs circulants associés aux phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels sont les métabolites des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline sont converties respectivement en méthoxytyramine,

normétanéphrine et métanéphrine) et la chromogranine A. La mesure des métanéphrines libres plasmatiques (préférentiellement réalisée en position couchée après 30 minutes de repos) ou des métanéphrines fractionnées urinaires (mesurées sur les urines de 24 heures et couplées à la mesure de la créatininurie) offre une sensibilité diagnostique proche de 100 %.

Imagerie

Les examens radiologiques avec injection de produit de contraste sont les plus performants pour le diagnostic. Le caractère hypervasculaire typique des phéochromocytomes et paragangliomes est évident à la tomodensitométrie (TDM) et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'angio-IRM (de la base du crâne à l'orifice supérieur du thorax) est la meilleure technique de détection et de caractérisation des paragangliomes cervicaux qui peuvent être associés dans les formes *SDHx*-dépendantes. Les localisations sous-diaphragmatiques sont dépistées par la TDM chez l'adulte et par l'IRM chez l'enfant.

L'imagerie fonctionnelle permet un examen du corps entier et la mise en évidence des lésions multiples, bénignes ou métastatiques. Selon leur taille, leur intensité de fixation et leur site, des tumeurs centimétriques, voire infracentimétriques peuvent être visualisées. La tomographie d'émission de positons (TEP/TDM) au ^{18}fluoro-désoxyglucose (^{18}F-FDG) est un examen important pour dépister les formes métastatiques de la maladie, en particulier dans le cas des phéochromocytomes/paragangliomes *SDHB*-dépendants où la sensibilité diagnostique est proche de 100 %.[2] La scintigraphie au ^{111}In-pentetréotide ou Octréoscan est un bon examen pour détecter les paragangliomes sus-diaphragmatiques. La scintigraphie à l'^{123}I-méta-iodobenzylguanidine (^{131}I-mIBG) a été longtemps l'examen de médecine nucléaire recommandé pour le diagnostic du phéochromocytome/paragangliome fonctionnel mais ses performances diagnostiques sont inférieures à celle de la radiologie pour le phéochromocytome et sa sensibilité est médiocre pour les paragangliomes. Elle est désormais réservée aux formes métastatiques dont les métastases pourraient être accessibles à la radiothérapie métabolique par l'^{131}I-mIBG.

Ces différentes imageries sont complémentaires. Ainsi dans le cas particulier du paragangliome héréditaire *SDHx*-dépendant, la séquence angio-IRM de la tête et du cou + TDM thoraco-abdomino-pelvien + Octréoscan a été validée et permet de détecter la totalité des lésions avec une sensibilité de 98,6 %.[3] L'ajout d'une TEP/TDM au ^{18}F-FDG est recommandé pour détecter les éventuelles métastases chez les sujets porteurs d'une mutation *SDHB*.

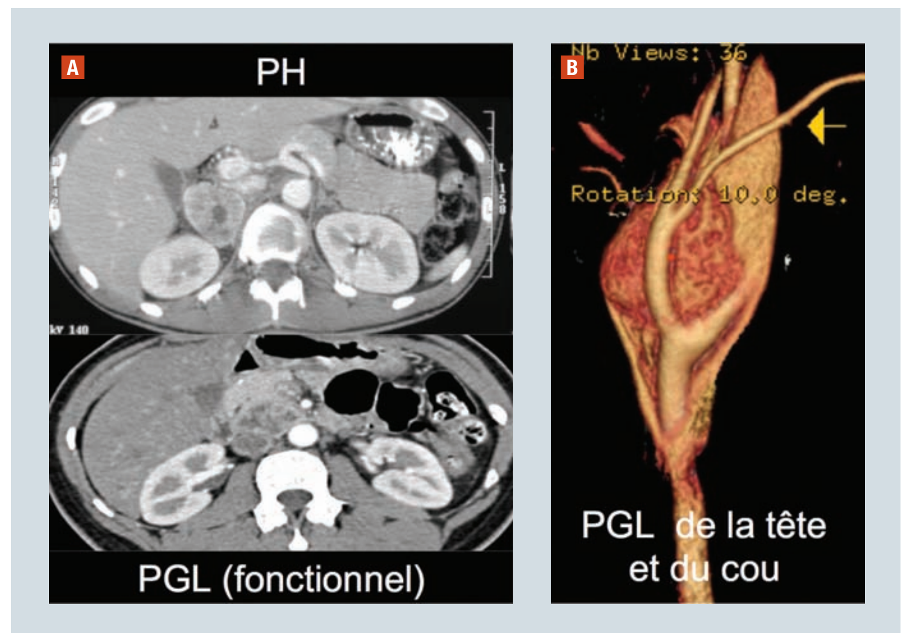


FIGURE 1 Imagerie du phéochromocytome (PH) et des paragangliomes (PGL).
A) Tomodensitométrie ; **B)** Imagerie par résonance magnétique.

Génétique

En 2014, une douzaine de gènes de prédisposition au phéochromocytome/paragangliome ont été identifiés (*v.* tableau).[4] Une mutation constitutionnelle est présente chez 11 à 13 % des patients ayant une présentation apparemment sporadique de la maladie (tumeur unique, non métastatique, sans histoire familiale ou lésions syndromiques associées) et chez plus de 30 % des patients atteints.[5] Les gènes *VHL, SDHB* et *SDHD* sont en cause dans plus de 80 % des mutations identifiées dans les formes génétiquement déterminées de la maladie. Alors qu'il n'y pas de critères histologiques validés pour le diagnostic de malignité à l'examen anatomo-pathologique de la tumeur primaire, il a été clairement établi que l'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB* est un facteur de risque de malignité et de mauvais pronostic. Ainsi, l'identification d'une mutation *SDHB* est désormais considérée comme un signal fort pour surveiller le patient de manière rapprochée, même en l'absence de métastase ou de nouvelle localisation après la première chirurgie.

Le test génétique est donc essentiel dans le diagnostic de la maladie car l'identification d'une mutation conduit à reconsidérer la prise en charge du patient de façon personnalisée et adaptée à son risque génétique. Le diagnostic génétique doit être discuté chez tous les patients. La priorisation des gènes testés dépend

TABLEAU **Principales formes génétiques de phéochromocytomes et paragangliomes et modalités de prise en charge**

Maladie ***Gène de prédisposition***	**Premier dépistage**	**Surveillance**
Neurofibromatose type 1 *NF1*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle et examen cutané – Dosage des métanéphrines totales – Fond d'œil	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle et examen cutané tous les ans – Dosage des métanéphrines totales tous les ans – Fond d'œil tous les ans – TDM (ou IRM) abdominale en cas d'hypertension artérielle ou d'élévation des métanéphrines
Néoplasie endocrinienne de type 2 *RET*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales – TDM (ou IRM) abdominale – Dosage de la calcitonine plasmatique, de la calcémie et de la PTH – Échographie thyroïdienne	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales et du calcium tous les ans – Dosage de la calcitonine plasmatique tous les ans (en absence de thyroïdectomie prophylactique) – TDM (ou IRM) abdominale en cas d'hypertension artérielle ou d'élévation des métanéphrines
Maladie de von Hippel-Lindau *VHL*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales – TDM (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvienne – Fond d'œil – IRM du système nerveux central et de la moelle	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales tous les ans – Fond d'œil tous les ans – TDM (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvienne et échographie tous les ans en alternance – IRM du système nerveux central et de la moelle tous les 2 ans
Paragangliome héréditaire *SDHx (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2)*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales – Angio-IRM de la tête et du cou – TDM (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvienne – Octréoscan et/ou TEP au 18F-FDG (si mutation *SDHB*) et /ou TEP au 18F-F DOPA (si mutation *SDHD*)	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales tous les ans – IRM corps entier tous les 2 ou 3 ans
Phéochromocytome familial *TMEM127* *MAX*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales – Angio-IRM de la tête et du cou – TDM (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvienne	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales tous les ans – IRM corps entier tous les 2 ou 3 ans

IRM : imagerie par résonance magnétique ; **PTH :** parathormone ; **TDM :** tomodensitométrie ; **TEP :** tomographie par émission de positons.

du tableau clinique et du phénotype biologique. L'algorithme décisionnel ainsi que les documents utilisés par les consultations et les laboratoires d'oncogénétique sont disponibles sur le site Internet de la Société française d'endocrinologie.[6] L'identification d'une mutation permet de proposer un dépistage génétique aux apparentés du premier degré et un dépistage clinique des tumeurs à un stade pré-symptomatique à chaque sujet porteur du génotype de prédisposition.

Traitement

Le traitement spécifique du phéochromocytome/paragangliome est l'exérèse chirurgicale, si possible précoce, qui doit être réalisée par une équipe entraînée. L'acte chirurgical est rendu difficile par le caractère hypervasculaire des tumeurs, par leurs rapports intimes avec les vaisseaux et le réseau vasculo-nerveux loco-régional, et par les décharges adrénergiques qui peuvent survenir à la mobilisation de la tumeur. L'acte chirurgical doit donc être encadré par une préparation médicale et une surveillance anesthésique spécialisée. Une préparation médicale de 10 à 14 jours est indiquée afin de normaliser la pression artérielle, le rythme cardiaque et la volémie. Elle repose sur le blocage des récepteurs alpha 2 adrénergiques couplé à une réhydratation hydro-électrolytique. Le traitement alphabloquant doit être mis en place progressivement. L'ajout d'un bêtabloquant est souvent nécessaire dans un deuxième temps pour contrôler la fréquence cardiaque.

Une surveillance au long cours est nécessaire pour détecter les éventuelles récurrences et métastases. Un premier contrôle postopératoire est programmé 3 à 6 mois après la chirurgie initiale. Il est fondé sur la mesure des marqueurs hormonaux, l'IRM (préférée chaque fois que possible à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne) et l'examen de médecine nucléaire ayant donné la meilleure information en préopératoire. Pour un phéochromocytome/paragangliome dont la taille était supérieure à 5 cm à l'examen anatomo-pathologique ou pour un phéochromocytome/paragangliome *SDHB*-dépendant, la surveillance ultérieure est programmée à 12 mois postopératoire, puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans pendant 10 ans, puis tous les 5 ans. Pour éviter les irradiations itératives, notamment chez les patients porteurs d'une mutation *SDHB*, un examen scintigraphique est proposé à 1 an, puis à 2 ans, puis tous les 5 ans et en cas d'anomalie à l'imagerie conventionnelle. Pour un phéochromocytome sporadique, sans hypersécrétion, ni métastases ni nouveau phéochromocytome/paragangliome diagnostiqué lors du premier bilan postopératoire, la surveillance peut être réduite à un contrôle biologique annuel, plus un contrôle par IRM à 1 an puis à 5 ans.
En cas de métastase(s) ou de nouvelle(s) localisation(s), le rythme de la surveillance doit être adapté à l'évolutivité. La prise en charge des tumeurs malignes (métastatique) doit être organisée de façon pluridisciplinaire dans le cadre du réseau national COMETE-CANCER, où une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale par webconférence est organisée de façon bimensuelle.[7]

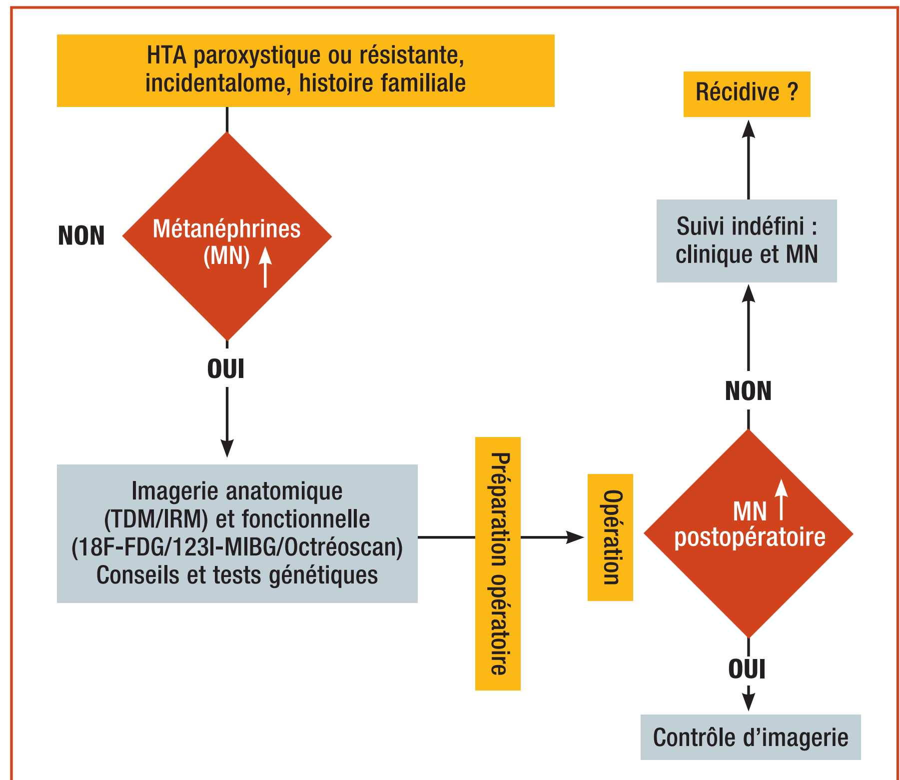


FIGURE 2 **Prise en charge d'un phéochromocytome/paragangliome.**
F-FDG : fluorodésoxyglucose ; **HTA :** hypertension artérielle ; **IRM :** imagerie par résonance magnétique ; **MIBG :** métaiodobenzylguanidine ; **MN :** métanéphrines.

Conclusion

Les phéochromocytomes et les paragangliomes sont des tumeurs neuroendocrines rares, responsables d'hypertension artérielle parfois sévère, dont les circonstances de découverte et les moyens du diagnostic doivent être connus par l'ensemble des médecins. Cependant leur prise en charge doit être confiée à des centres experts de la maladie bénéficiant de compétences multidisciplinaires en particulier pour les formes héréditaires et/ou malignes. •

A.-P. Gimenez-Roqueplo déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ **Phéochromocytome et paranganglione**

Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels sont des causes classiques d'hypertension artérielle secondaire. Les modalités de leur prise en charge ont été modifiées ces dernières années par la découverte d'une douzaine de gènes de prédisposition faisant du phéochromocytome/paragangliome la tumeur neuro-endocrine la plus impactée par la génétique. Ainsi, tout jeune patient ayant une hypertension artérielle résistante doit se voir prescrire un dosage des métanéphrines totales. Le diagnostic est posé par l'association imagerie conventionnelle et imagerie nucléaire. Le test génétique doit être proposé à tous les patients car l'identification d'une mutation, présente chez plus de 30 % des cas, modifie leur prise en charge et permet un dépistage génétique familial. La prise en charge doit être réalisée dans un centre expert par une équipe multidisciplinaire entraînée, notamment pour les formes héréditaires ou métastatiques.

SUMMARY **Pheochromocytoma and paraganglioma**

Pheochromocytoma and functional paraganglioma (PH/PGL) are classical causes of secondary hypertension. The clinical practice guidelines for PH/PGL have been changed by the recent identification of a dozen of susceptibility genes. PH/PGL is the neuroendocrine tumor most affected by genetics. Total metanephrin should be measured in every young patient suffering of a resistant hypertension. The diagnosis is based on conventional imaging assciated with nuclear imaging. Genetic testing should be offered to every patient diagnosed for PH/PGL because the identification of a germline mutation, which is found in over 30% of the cases, will change his work-up and follow-up as well as offer the opportunity of a familial genetic testing in relatives. A specialized management is indicated, especially for patients with hereditary or metastatic PH/PGL, and should be performed in an expert center with a multidisciplinary team.

RÉFÉRENCES

1. **Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al.** Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915-42.
2. **Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, et al.** Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 2007;25: 2262-9.
3. **Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, et al.** Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E162-73.
4. **Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP.** Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. Nat Rev Endocrinol 2015;11:101-11.
5. **Brito JP, Asi N, Bancos I, et al.** Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/ paraganglioma: a systematic review. Clin Endocrinol 2014;82:338-45.
6. http://www.sfendocrino.org/article/249/recommandations
7. http://www.sfendocrino.org/categorie/53

UN LIEN À ÉVOQUER CHEZ TOUT PATIENT HYPERTENDU

Hypertension artérielle au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Jean-Philippe Baguet
Service de cardiologie, Groupe hospitalier mutualiste, 38028 Grenoble, France.
jp.baguet@ghm-grenoble.fr

L'hypertension artérielle est une pathologie très fréquente puisqu'elle affecte près d'un individu sur quatre. Sa prise en charge comprend, entre autres, la recherche d'une cause curable. Parmi les hypertensions secondaires, l'hypertension liée au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est reconnue depuis maintenant plus de 10 ans et intégrée « officiellement » dans la liste des causes d'hypertension artérielle fournie par les différentes recommandations nationales et internationales.[1]

Le SAOS est une pathologie dont la prévalence est élevée. Pour de nombreux auteurs et cliniciens, mais cela est encore débattu, il devrait également être mis au rang de facteur de risque cardiovasculaire. Il favorise la survenue d'une hypertension artérielle par de nombreux mécanismes et doit être évoqué chez tout patient hypertendu. La meilleure connaissance de sa physiopathologie et de ses conséquences devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients hypertendus, tant en termes diagnostique, pronostique que thérapeutique.

Genèse et diagnostic du SAOS

Ce syndrome est la conséquence d'un collapsus partiel ou complet des voies aériennes supérieures. Ce collapsus est favorisé par plusieurs situations : une morphologie faciale particulière (dont le rétrognatisme), des anomalies musculaires, une obésité (avec infiltration graisseuse de la paroi pharyngée), un encombrement du pharynx par de grosses amygdales ou des végétations, un tabagisme (source d'inflammation pharyngée), une prise d'hypnotique ou d'alcool (à l'origine d'une hypotonie musculaire) ou un diabète (neuropathie pharyngée).

Les conséquences de la répétition des épisodes de collapsus pharyngé sont principalement au nombre de quatre : une alternance de séquences désaturation-réoxygénation, des épisodes transitoires d'hypercapnie, des efforts respiratoires augmentés et la survenue de micro-éveils en fin d'événements respiratoires.

Le SAOS favorise l'agitation du sommeil avec réveils fréquents, nycturie, ronflements entrecoupés d'arrêts respiratoires, asthénie matinale, hypersomnolence diurne, troubles de concentration ou céphalées.

Le niveau de somnolence peut être quantifié par l'échelle d'Epworth et la probabilité de SAOS par le questionnaire de Berlin. Plusieurs outils de dépistage et de diagnostic du SAOS sont disponibles, de la simple oxymétrie nocturne (peu pertinente dans cette indication) à la polygraphie ventilatoire, en passant par l'oxymétrie associée à une canule nasale. L'examen de référence est la polysomnographie nocturne associant polygraphie respiratoire et enregistrement du sommeil. Tous ces outils peuvent être utilisés en ambulatoire.

Les événements respiratoires pris en compte pour le diagnostic de SAOS sont les apnées (arrêt total du flux), les hypopnées (baisse de plus de 50 % du flux inspiratoire, ou de moins de 50 %, associée à une désaturation en oxygène supérieure à 3 % et/ou à un micro-éveil) et les

limitations inspiratoires de débit. Chaque événement précité doit durer plus de 10 secondes pour être pris en compte. Les apnées sont dites obstructives si l'effort respiratoire persiste. L'indice d'apnées-hypopnées (nombre d'événements par heure d'enregistrement) est alors calculé. Le diagnostic de SAOS est retenu lorsque cet indice est supérieur à 15.

La relation entre SAOS et hypertension artérielle : plus qu'une simple association

Le SAOS touche au moins 10 % de la population générale adulte ; sa prévalence augmente avec l'âge et est plus élevée chez l'homme, surtout en surpoids. Il est associé à une altération de la qualité de vie des patients (hypersomnolence, troubles attentionnels) et à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue.

Ainsi, la prévalence du SAOS est d'environ 60 % dans l'hypertension artérielle tout venant et après un accident vasculaire cérébral, 70 % dans l'insuffisance cardiaque et au moins 30 % dans la pathologie coronarienne. Elle est également élevée en présence d'un trouble du rythme (fibrillation atriale en particulier) ou de la conduction cardiaque, surtout si ce trouble est nocturne. Le SAOS n'explique cependant pas à lui seul le sur-risque cardiovasculaire, les patients ayant fréquemment d'autres facteurs de risque, en particulier un surpoids ou une obésité, souvent de type viscéral, et/ou un hyperinsulinisme ou un diabète.

La relation entre la sévérité du SAOS et le risque de survenue d'une hypertension artérielle est de type dose-réponse : plus le syndrome est sévère, plus l'incidence et la prévalence de l'hypertension sont élevées.[2]

TABLEAU Situations dans lesquelles la PPC est la plus efficace pour baisser les chiffres tensionnels

Situations liées à l'HTA
• PA élevée avant de débuter le traitement par PPC • HTA non traitée • HTA résistante
Situations liées au SAOS ou à son traitement
• SAOS sévère • PPC bien tolérée • Observance à la PPC > 5 heures par nuit

HTA : hypertension artérielle ; **PA** : pression artérielle ; **PPC** : pression positive continue ; **SAOS** : syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

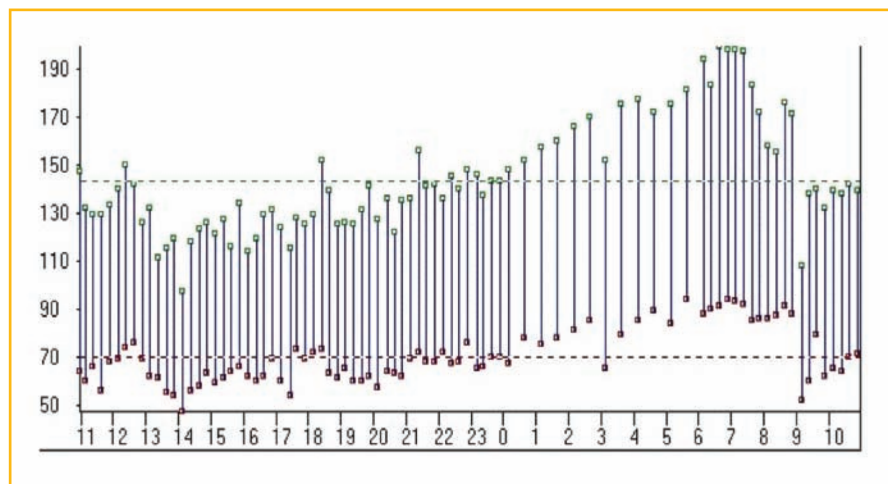


FIGURE Mesure ambulatoire de la pression artérielle des 24 heures chez un patient sous trithérapie antihypertensive à dose optimale comportant un diurétique thiazidique. Confirmation d'une hypertension résistante, à prédominance nocturne et avec un profil non *dipper* (et même *reverse dipper*).

Caractéristiques de l'hypertension artérielle liée au SAOS

Le SAOS favorise l'augmentation de la pression artérielle (PA) chez la majorité des hypertendus. L'hypertension associée au SAOS est fort logiquement à prédominance nocturne, la grande majorité des individus dormant essentiellement la nuit. La présence d'un profil non *dipper* (chute nocturne de la PA inférieure à 10 %) dépisté par la mesure ambulatoire de la PA sur 24 heures (MAPA) est fréquemment retrouvée. De plus, l'élévation tensionnelle liée au SAOS intéresse préférentiellement la PA diastolique, en raison de l'élévation des résistances artérielles périphériques observées chez le sujet apnéique. Un SAOS est retrouvé chez près de 80 % des patients ayant une hypertension artérielle résistante. Dans cette dernière situation, le SAOS représente la première cause/condition de résistance au traitement. C'est donc fort logiquement que les recommandations françaises (Société française d'hypertension artérielle) et européennes *(European Society of Hypertension* et *European Society of Cardiology)* recommandent, en présence d'une hypertension résistante, la recherche systématique d'un SAOS.[3, 4]

Compte tenu des caractéristiques décrites ci-dessus, la MAPA est la méthode de référence de mesure de la PA chez le patient apnéique (*v.* figure), plus pertinente que la mesure clinique et même que l'automesure.

Quels mécanismes expliquent l'hypertension artérielle au cours du SAOS ?

Au début de chaque apnée, la PA diminue puis s'accroît progressivement jusqu'à un pic de pression survenant lors de la reprise ventilatoire. Lors du micro-éveil cortical, la PA systolique peut ainsi augmenter de 15 à 80 mmHg !

L'hypoxie intermittente présente au cours du SAOS est à l'origine de la mise en jeu de nombreux mécanismes à l'origine d'une augmentation de la PA : hyper-réactivité sympathique (mécanisme principal), diminution de la sensibilité

baroréflexe, activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et endothéline, anomalies métaboliques (en particulier résistance à l'insuline), dysfonction endothéliale, inflammation systémique, stress oxydant accru, anomalies de la coagulation.[5]

Traitement des apnées

Les patients apnéiques doivent suivre des règles hygiéno-diététiques telles que perte de poids, réduction de la consommation d'alcool et de tabac, limitation de l'utilisation des hypnotiques et bonne hygiène bucco-dentaire. Certaines situations nécessitent une prise en charge complémentaire : évitement de la position allongée en cas de SAOS positionnel, mise en place d'une orthèse d'avancée mandibulaire et, beaucoup plus rarement, chirurgie en cas de dysmorphie faciale.
Le traitement de référence du SAOS est la ventilation nocturne par pression positive continue (PPC) qui insuffle de l'air sous pression afin de lever le collapsus des voies aériennes supérieures. Son efficacité est établie de longue date sur les événements respiratoires nocturnes et la somnolence. Mais qu'en est-il sur les chiffres tensionnels ?

Traiter les apnées diminue la pression artérielle

Ce n'est qu'assez récemment que l'effet de la PPC sur la pression artérielle a été étudié. Les données disponibles (études descriptives, randomisées ou méta-analyses) s'accordent le plus souvent sur un rôle bénéfique, mais de faible amplitude, de la PPC sur le niveau tensionnel. Dans les populations de patients apnéiques tout-venant (hypertendus ou non), la baisse tensionnelle est modérée, de l'ordre de 2 à 3 mmHg.[6] Une récente étude randomisée réalisée au sein d'une cohorte de 723 patients apnéiques non somnolents n'a cependant pas montré de baisse significative de l'incidence de l'hypertension artérielle sous PPC en comparaison aux soins usuels.[7]
Certains patients voient leur PA diminuer de façon plus importante : les apnéiques hypertendus, surtout si la PA est très élevée, si l'hypertension n'est pas traitée ou si elle est résistante, les patients ayant un SAOS sévère et ceux dont l'observance à la PPC est supérieure ou égale à 5 heures par nuit (relation de type dose-réponse entre la durée d'utilisation de la PPC et son efficacité) [*v.* tableau]. L'effet bénéfique de la PPC sur la pression artérielle de patients ayant une hypertension résistante vient encore d'être démontré par la très récente étude randomisée multicentrique HIPARCO.[8]
D'autres récentes études randomisées ont également montré l'intérêt de la PPC pour diminuer les conséquences cardiovasculaires du SAOS (hors hypertension), là encore si l'observance au traitement est d'au moins 5 heures par nuit.[7]
Enfin, ce ne sont que de très rares études qui se sont intéressées à l'effet du traitement pharmacologique de l'hypertension chez le patient apnéique. Parmi les classes thérapeutiques qui semblent particulièrement intéressantes en présence d'un SAOS, citons les bêtabloquants et les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Conclusion

Tout praticien doit savoir évoquer un SAOS ; il peut certes s'agir d'un sujet obèse, ronfleur et somnolent, mais aussi d'un patient sans surpoids, peu symptomatique mais hypertendu. L'hypertension liée aux apnées du sommeil a certaines caractéristiques qu'il faut connaître afin de mieux la dépister. Une fois le SAOS affirmé, sa prise en charge habituelle repose avant tout sur la PPC. Cette thérapeutique peut diminuer de façon significative la pression artérielle si son observance est optimale. •

En pratique

- Évoquer un SAOS chez tout patient hypertendu.
- Rechercher une hypertension artérielle chez tout sujet apnéique.
- La MAPA est l'outil de mesure de la PA à privilégier chez le patient apnéique.
- Connaître les caractéristiques de l'hypertension artérielle du SAOS :
  – prédominance nocturne ;
  – profil non *dipper* fréquent ;
  – prédominance diastolique ;
  – volontiers résistante.
- Rappeler au patient apnéique les règles hygiéno-diététiques pouvant améliorer son SAOS.
- Savoir le convaincre de l'intérêt d'une bonne observance au traitement par PPC surtout si son hypertension est résistante : la PPC diminue la PA et la morbi-mortalité cardiovasculaire.

RÉSUMÉ Hypertension artérielle au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil

L'hypertension artérielle liée au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une des formes d'hypertension secondaire. Elle doit systématiquement être évoquée chez un patient hypertendu car la triade « obésité, ronflements majeurs et hypersomnolence diurne » n'est pas constante au cours du SAOS. L'hypertension du patient apnéique est plus volontiers diastolique, nocturne, associée à un profil non *dipper*. De plus, un SAOS est très souvent retrouvé en présence d'une hypertension résistante. Les mécanismes liant apnées du sommeil et hypertension sont nombreux. Le principal stimulus est l'hypoxie intermittente et la conséquence physiopathologique la plus importante est l'hyperactivité sympathique. Après avoir porté le diagnostic de SAOS, le traitement repose avant tout sur des règles hygiéno-diététiques et la pression positive continue. Cette dernière peut diminuer de façon significative la pression artérielle, surtout si son observance est optimale et que l'hypertension est résistante.

SUMMARY Hypertension during obstructive sleep apnea syndrome

Hypertension (HT) related to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is one of the secondary forms of HT. It must be systematically evoked in hypertensive patient because the association « obesity, major snoring and excessive diurnal sleepiness » is fickle during OSAS. HT in apneic patient is more often diastolic, nocturnal, with a non-dipper profile. Moreover, OSAS is very frequently present during resistant hypertension. There are many mechanisms linking OSAS to HT. The main stimulus is intermittent hypoxia and the most important pathophysiological consequence is high sympathetic activity. After doing the diagnosis of OSAS, its treatment principally associated lifestyle changes with continuous positive airway pressure (CPAP). CPAP can significantly decrease blood pressure, especially if compliance to treatment is good and hypertension is resistant.

J.-P. Baguet déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour Resmed, Novartis et Servier.

RÉFÉRENCES

1. **Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al.**, European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens 2012;30:633-46.
2. **Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.** Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342:1378-84.
3. **Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al.**, au nom de la Société française d'hypertension artérielle. http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Recommandation_HTA_re_sistante1-1.pdf
4. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.**, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.
5. **Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL.** Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. Nat Rev Cardiol 2012;9:679-88.
6. **Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J.** Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension 2007;50:417-23.
7. **Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al.** Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:2161-8.
8. **Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al.**, Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2407-15.

Moyens et stratégie de la démarche diagnostique dans l'hypertension artérielle de l'enfant

Rémi Salomon
Service de néphrologie et hypertension artérielle de l'enfant, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, 75015 Paris, France.
remi.salomon@aphp.fr

L'hypertension artérielle n'est pas fréquente chez l'enfant et elle est d'autant plus souvent liée à une cause précise que l'enfant est jeune et que les chiffres sont élevés. La découverte de la cause permet d'adapter le traitement. À l'adolescence, l'hypertension artérielle essentielle est souvent liée à un surpoids. Il est important de dépister tôt l'hypertension pour mettre en œuvre les mesures hygiéno-diététiques qui permettront de réduire à long terme le risque cardiovasculaire. L'hypertension peut se manifester par des céphalées, parfois une altération de l'état général, souvent une irritabilité, une diminution de l'attention, mais le plus souvent elle est asymptomatique, une mesure systématique de la pression artérielle (PA) est donc recommandée à partir de l'âge de 5 ans.

Mesure de la PA chez l'enfant

Elle doit se faire avec un brassard adapté à la taille de l'enfant. Le médecin doit avoir à sa disposition des brassards de 4 tailles différentes qui pourront être utilisés dès l'âge de 1 an. Une augmentation de la pression artérielle liée au stress de la consultation est fréquente chez l'enfant (effet blouse blanche). La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) permet de s'affranchir de ce problème mais le jeune enfant ne s'accoutume pas toujours au gonflage automatique du brassard.

Valeurs de la PA chez l'enfant

Chez l'enfant, l'hypertension artérielle est définie par l'écart à la moyenne et non par le calcul du risque cardiovasculaire comme chez l'adulte. La valeur de la pression artérielle dépend du sexe, de l'âge et de la taille. Des tables tenant compte de ces paramètres ont été établies dans une population nord-américaine, elles sont disponibles sur Internet sur le site de *(International Pediatric Hypertension Association)*.[1] Une approximation des valeurs normales en fonction de l'âge exprimé en années est donnée par les formules suivantes :[2]
– PA systolique = 100 + (âge x 2) ;
– PA diastolique avant 11 ans = 60 + (âge x 2) ;
– PA diastolique après 11 ans = 70 + (âge).
Des courbes établies en Lorraine dans les années 1980 sont disponibles sur Internet et faciles à utiliser.[3] Des valeurs limites doivent conduire à de nouvelles mesures lors de consultations programmées dans les semaines suivantes.

Recherche d'une cause

Si l'hypertension est sévère et si l'enfant est jeune, il doit être hospitalisé pour faire

rapidement baisser la pression artérielle et éviter les complications qui peuvent être sévères (encéphalopathie hypertensive).
Le bilan étiologique doit être d'autant plus approfondi que l'enfant est jeune. La coarctation et la thrombose d'une artère rénale sont surtout observées chez le nouveau-né, les causes endocriniennes après 5 ans, alors qu'une origine rénale ou réno-vasculaire sont responsables d'hypertension à tous les âges.
L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux, des événements périnataux tel un cathétérisme ombilical, un petit poids de naissance, des antécédents d'infections urinaires fébriles. Des troubles du sommeil (apnées, ronflement) doivent être recherchés. Un examen clinique méticuleux permet dans certains cas d'orienter le diagnostic par la mise en évidence d'une pression artérielle moins élevée aux membres inférieurs témoin d'une coarctation de l'aorte ou par l'existence de tache café au lait faisant suspecter une neurofibromatose, par exemple. Le bilan étiologique procède par étapes successives (*v.* figure). La réalisation d'une bandelette urinaire et une échographie rénale sont indiquées dans tous les cas, une échographie cardiaque et un examen de la rétine permettent d'évaluer le retentissement. Les causes endocriniennes sont exceptionnelles, en général suspectées devant des signes cliniques, et les examens de dépistage ne sont pas indiqués en ville.

Hypertension artérielle essentielle chez l'enfant

L'hypertension artérielle essentielle est en général modérée et le plus souvent découverte chez un enfant ayant une histoire familiale d'hypertension et un surpoids. Les mesures hygiéno-diététiques suffisent souvent à faire baisser la PA, elles consistent à corriger le surpoids et à recommander la pratique d'une activité physique régulière. Il faut dépister et corriger les autres facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, tabagisme…). •

R. Salomon déclare avoir fait à des interventions ponctuelles pour Pfizer, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Alexion.

RÉFÉRENCES

1. http://www.iphapediatrichypertension.org/
2. Somu S, Sundaram B, Kamalanathan AN. Early detection of hypertension in general practice. Arch Dis Child 2003;88:302.
3. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-6.pdf

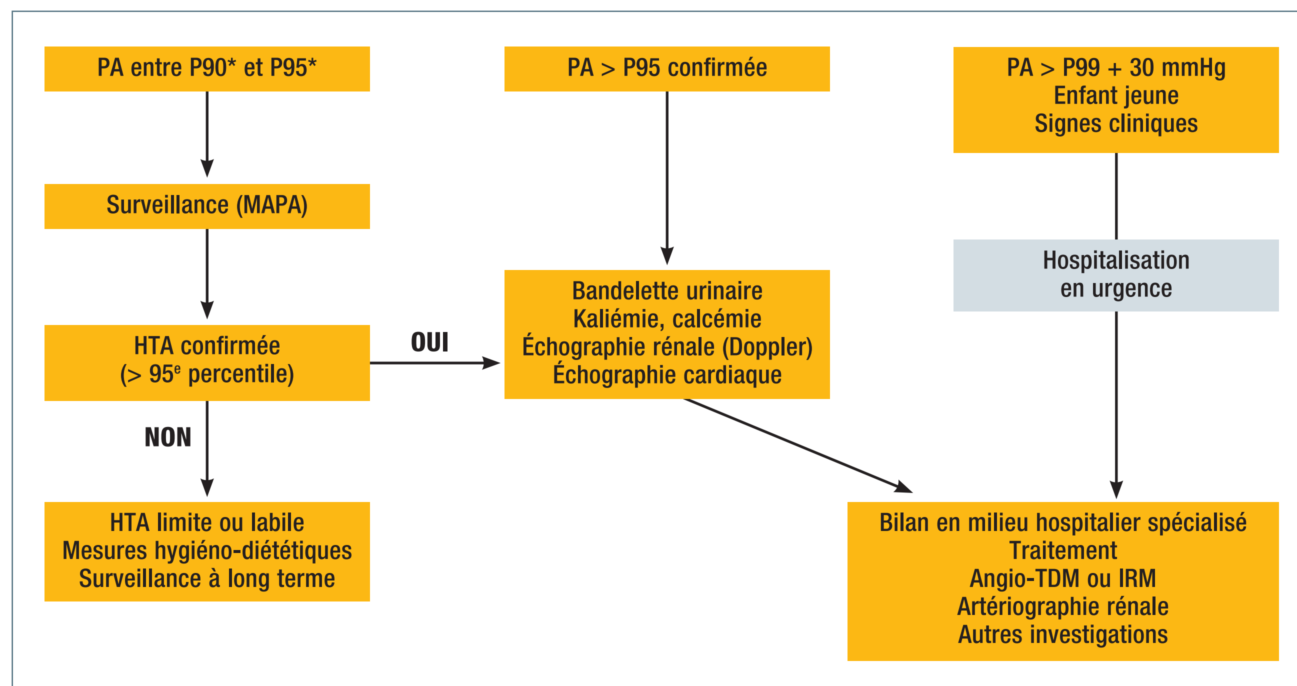


FIGURE **Le diagnostic étiologique de l'hypertension artérielle procède par étapes successives. Cet algorithme doit être discuté en fonction de l'âge de l'enfant et de la sévérité de l'hypertension artérielle. L'examen clinique peut orienter le diagnostic. Un premier bilan peut être réalisé en ville par le praticien, et complété dans certains cas par le spécialiste (le plus souvent un pédiatre néphrologue).**
*** 90e et 95e percentile : se reporter aux tables de la Task Force américaine disponibles sur Internet.**
HTA : hypertension artérielle ; **IRM :** imagerie par résonance magnétique ; **MAPA :** mesure ambulatoire de la pression artérielle ; **PA :** pression artérielle ; **TDM :** tomodensitométrie.

TOUJOURS ÉVALUER LA FONCTION RÉNALE CHEZ LES PATIENTS HYPERTENDUS

Hypertensions artérielles d'origine rénale

Jean-Michel Halimi
Service de néphrologie-immunologie clinique, hôpital Bretonneau, CHU de Tours, 37000 Tours, France.
halimi@med.univ-tours.fr

Le rein au cœur de la régulation de la pression artérielle

Depuis plus de 80 ans, l'hypertension artérielle est suspectée d'être d'abord et avant tout le témoin d'une anomalie rénale, même en l'absence d'insuffisance rénale ou de maladie rénale constituée. Ce haut niveau de suspicion est fondé sur les résultats des modèles expérimentaux d'hypertension artérielle de Goldblatt en 1934, de la théorie de Guyton (« relation pression-natriurèse ») et Laragh (concept « d'hétérogénéité néphronique ») développée dans les années 1970 et des expériences de transplantations animales permettant de rendre normotendu un animal hypertendu en lui transplantant un rein d'un animal normotendu (et réciproquement) notamment : l'hypertension artérielle « voyage » avec le rein. En 2003, il a été montré que les sujets hypertendus ont en moyenne un nombre de néphrons plus faible que les sujets normotendus. Pour l'ensemble de ces raisons, il est actuellement admis que le rein a un rôle majeur dans la régulation à long terme de la pression artérielle (PA), en situation normale et pathologique.

Il n'est donc pas étonnant que l'hypertension artérielle soit très fréquemment présente chez les patients ayant une maladie rénale, et sa fréquence est d'autant plus importante que la fonction rénale est altérée. La relation entre hypertension et insuffisance rénale semble différente chez le sujet noir et chez les autres sujets hypertendus, et on comprend beaucoup mieux cette relation, même si beaucoup reste à découvrir. Les conséquences de l'hypertension sur la fonction rénale peuvent également être délétères. Pour l'ensemble de ces raisons, il est important d'évaluer la fonction rénale des patients hypertendus lors de la découverte de l'hypertension artérielle, puis régulièrement au cours du suivi.

Prévalence de l'insuffisance rénale et des maladies rénales chez le sujet hypertendu

La prévalence exacte des maladies rénales des patients hypertendus n'est pas connue avec exactitude. Dans les années 1970 et 1980, un certain nombre d'études ont été publiées pour estimer la prévalence des hypertensions dites secondaires (tableau 1). De ces études on peut conclure que la prévalence des maladies rénales parenchymateuses (excluant donc les maladies artérielles rénales) est de l'ordre de 2 à 5 %. Dans ces études, il était noté que la prévalence des maladies rénales découvertes à l'occasion de l'exploration d'une hypertension artérielle était plus élevée chez les sujets âgés et chez les patients athéromateux. Cependant, ces études sont anciennes, et les populations hypertendues incluses dans ces études étaient beaucoup moins âgées que les hypertendus suivis actuellement : il est donc possible que la prévalence des maladies rénales soit plus élevée à présent. D'un autre côté, l'association entre la présence d'une anomalie rénale et une hypertension artérielle ne veut pas dire nécessairement que l'anomalie rénale est la cause de l'hypertension.

L'hypertension est la comorbidité la plus

TABLEAU 1 — Prévalence des maladies rénales chez l'hypertendu

	Nombre d'hypertendus évalués	Pourcentage de maladie rénale
Gifford *et al.*, 1969	4 939	5,2
Bergland *et al.*, 1976	689	4,6
Rudnick *et al.*, 1977	665	5,0
Danielson *et al.*, 1981	1 000	2,4
Sinclair *et al.*, 1987	3 783	5,6
Anderson *et al.*, 1994	4 429	1,8
Crews *et al.*, 2010	3 846 (HTA non connue)	23,8 % d'anomalies rénales*, dont 11,2 % d'IR
	5 832 (HTA découverte)	32,0 % d'anomalies rénales*, dont 19,6 % d'IR

* Anomalie rénale : protéinurie, microalbuminurie ou insuffisance rénale (IR : débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min).
HTA : hypertension artérielle ; **IR :** insuffisance rénale.

fréquente chez les patients insuffisants rénaux, et plus de 85 % de ceux qui ont une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus ont une hypertension artérielle.[1] Aux États-Unis, 3 % de la population a une créatinine supérieure à 1,6 mg/dL (16 mg/L soit 144 µmol/L) ; parmi eux, 75 % avaient un traitement antihypertenseur.[2] L'existence d'une maladie rénale ou d'une insuffisance rénale chronique est un paramètre plus fréquemment associé à un contrôle tensionnel inadéquat (hypertension résistante).[3]

En France, environ 25 % des patients ayant une insuffisance rénale terminale ont pour cause déclarée l'hypertension artérielle. Ces chiffres posent un problème nosologique important : en effet, il s'agit habituellement de patients âgés ayant une néphropathie vasculaire, c'est-à-dire un vieillissement rénal accéléré qui les mène à l'insuffisance rénale terminale. L'hypertension artérielle est présente mais n'a joué un rôle causal unique que dans un nombre sans doute très faible de patients. Ce point est souligné aussi par les conclusions d'un travail montrant une prévalence d'anomalies rénales et d'insuffisance rénale relativement importante chez les patients dont l'hypertension artérielle est connue ou découverte, probablement très supérieure à la prévalence des maladies rénales parenchymateuses (autres que la néphropathie vasculaire) [tableau 2].[4]

Quelles néphropathies sont plus fréquemment à l'origine d'hypertension artérielle ?

Toutes les maladies rénales ne se compliquent pas d'hypertension artérielle, en l'absence d'insuffisance rénale avancée. Il est classique de différencier les atteintes rénales unilatérales des atteintes bilatérales. Les atteintes unilatérales comprennent les atrophies rénales globales (pyélonéphrite chronique, hypoplasie congénitale), les atrophies rénales segmentaires (reflux vésico-urétéral unilatéral, hydronéphrose). Les atteintes bilatérales concernent toutes les maladies rénales chroniques, notamment maladies glomérulaires, reflux urétéraux-vésicaux bilatéraux, polykystose rénale familiale, néphropathies vasculaires du sujet âgé, néphropathies du diabète (soit néphropathie diabétique classique, soit néphropathie vasculaire) [tableau 2].

Au cours de la polykystose rénale familiale, l'hypertension est souvent la première manifestation de la maladie. À l'inverse, dans les néphropathies interstitielles chroniques, l'hypertension est souvent absente, sauf lorsque l'insuffisance rénale est très évoluée.

Hypertension artérielle et insuffisance rénale du sujet noir

Dès l'adolescence, le niveau de pression artérielle moyen est souvent plus élevé chez le sujet noir que dans les autres populations, et l'incidence de l'insuffisance rénale associée à l'hypertension artérielle est 20 fois plus élevée quand on prend des tranches d'âge comprises entre 40 et 45 ans aux États-Unis. Récemment, une équipe a montré que le gène de l'apolipoprotéine A1 est polymorphe et que la protéine mutée (variantes APOL G1 ou G2) a des propriétés spécifiques, en particulier elle peut tuer certains types de trypanosomes (alors que la protéine non mutée, habituelle, dite *wild type*, ne possède pas cette propriété).[5] Ce variant génétique de l'apolipoprotéine A1 est présent chez de nombreux sujets noirs africains, alors qu'il est virtuellement absent en Asie et en Europe. Ces sujets ont un risque relatif de plus de 10 de développer une maladie rénale chronique associée à l'hypertension artérielle.[5] Sur le plan histologique, cette protéine est exprimée dans les podocytes, dans les glomérules et dans les artères intrarénales des patients. De nombreuses équipes, notamment en Amérique du Nord, travaillent actuellement sur les mécanismes qui associent ce polymorphisme génétique au risque d'insuffisance rénale. Ce mécanisme n'est pas encore défini avec exactitude. Finalement, en 2015, on pense

TABLEAU 2 — **Maladies rénales volontiers associées à une hypertension artérielle**

Maladies rénales chroniques
Unilatérales Reflux vésico-urétéral unilatéral Pyélonéphrite chronique (cicatrice d'infections parenchymateuses rénales) Hypoplasies rénales globales ou segmentaires Hydronéphrose
Bilatérales Polykystose rénale autosomique dominante Toutes les maladies glomérulaires (dont néphropathie diabétique) Reflux vésico-urétéral bilatéral Néphropathie vasculaire du sujet âgé (ou du sujet diabétique) (« néphroangiosclérose ») Néphropathie du sujet noir
Maladies rénales aiguës
Microangiopathies thrombotiques Toutes les maladies glomérulaires aiguës
Insuffisance rénale chronique à un stade avancé (débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min)

Quand adresser un patient hypertendu au néphrologue ?

- Le recours au néphrologue devrait être systématique lorsque les patients ont une altération de la fonction rénale, surtout s'ils sont jeunes et surtout si la fonction rénale s'aggrave.
- Un avis néphrologique n'est pas nécessaire lorsque la fonction rénale n'est que peu altérée et qu'elle reste stable chez le sujet âgé, en l'absence de protéinurie supérieure à 1 g/j et/ou d'hématurie.
- Un avis ponctuel peut rassurer le patient et le médecin correspondant, et ne signifie pas qu'un suivi néphrologique est nécessaire ; à l'inverse, passer à côté d'une maladie glomérulaire est potentiellement dangereux pour le patient.

que la séquence suivante s'est produite : le trypanosome infecte la mouche tsé-tsé ; la mouche tsé-tsé pique l'homme entraînant le développement de la maladie du sommeil ; un polymorphisme du gène de l'apolipoprotéine A1 permet aux sujets porteurs une résistance au trypanosome dans les régions d'endémie. Cette résistance au trypanosome entraîne une sélection naturelle au profit des sujets mutés APOL G1 et APOL G2 pour l'apoliprotéine A1 dans ces régions d'endémie et aux États-Unis ainsi qu'aux Antilles. La protéine du gène muté est associée au développement de lésions rénales qui entraînent une modification de la régulation de l'eau et du sodium expliquant le sur-risque d'élévation tensionnelle dans l'enfance et l'adolescence chez les sujets noirs porteurs du gène muté.

Effets de la réduction de la pression artérielle sur le déclin de la fonction rénale

Bien que la pression artérielle soit plus souvent élevée chez les patients ayant une maladie rénale, et que le maintien d'une pression trop élevée soit associée à un déclin de la fonction rénale plus rapide, tous les essais thérapeutiques réduisant la pression artérielle ne permettent pas de protéger les reins. En effet, dans le cadre par exemple de la polykystose rénale, le contrôle strict de la pression artérielle ne permet pas une réduction de la vitesse d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. D'une manière générale, la réduction de la pression artérielle est d'autant plus protectrice sur le plan rénal que la protéinurie est importante. En l'absence de protéinurie, l'effet de la pression artérielle sur la survie rénale semble plus limité. L'hypertension artérielle réfractaire est cependant associée à une dégradation plus rapide de la fonction rénale chez les patients hypertendus. Ainsi, on propose une cible tensionnelle de l'ordre de 130 à 139 mmHg (et un traitement comprenant un bloqueur du système rénine) chez les patients ayant une maladie rénale ; mais cette cible peut être plus ambitieuse chez les patients ayant une protéinurie (de l'ordre de 130 mmHg ou parfois plus bas).

Conclusion

Le rein tient une place majeure dans la régulation de la pression artérielle, et l'existence d'anomalies rénales ou d'insuffisance rénale est plus fréquente chez le sujet hypertendu que chez le sujet normotendu. Il est indispensable de mesurer la créatinine et la protéinurie (sur échantillon) lors de la découverte d'une hypertension artérielle et lors du suivi des patients hypertendus. Cependant, la prévalence des maladies rénales comme cause unique de l'hypertension est relativement faible, de l'ordre de 5 % des patients au plus, sauf chez le sujet noir chez qui l'hypertension est associée à un pronostic rénal beaucoup plus sévère. La polykystose rénale familiale, les maladies glomérulaires, la néphropathie de reflux uni- ou bilatérale sont très souvent associées à une hypertension artérielle. L'existence d'une insuffisance rénale lors de la découverte de l'hypertension ou de son suivi doit conduire à demander l'avis d'un néphrologue (*v.* encadré). La réduction de la pression artérielle permet de réduire la vitesse d'évolution de l'insuffisance rénale surtout si existe une protéinurie, mais l'hypertension artérielle mal contrôlée peut aggraver l'insuffisance rénale chez tous les hypertendus. •

J.-M. Halimi déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al.** Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. Am J Kidney Dis 2010;55:441-51.
2. **Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al.** Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988 –1994). Arch Intern Med 2001;161:1207-16.
3. **Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al.** Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117:e510-e526.
4. **Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, et al.** Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. Hypertension 2010;55:1102-9.
5. **Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al.** Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science 2010;329:841-5.

tension permanente, on peut prescrire un traitement médicamenteux à bon escient. S'il y a des signes d'appel suggérant une hypertension secondaire, un complément d'enquête est orienté par ces signes : quantification de la protéinurie ou de l'hématurie éventuelle ; échographie rénale ou imagerie non invasive des artères rénales si l'on perçoit un rein palpable ou un souffle para-ombilical ; exploration hormonale en cas d'hypokaliémie ou de troubles vasomoteurs paroxystiques.

En cas d'hypertension artérielle juvénile, de grade 3 ou résistante au traitement, l'enquête recherche les principales causes d'hypertension même en l'absence de signe d'appel. Dans le cas de l'hypertension résistante, l'enquête hormonale est complexe car le traitement en cours peut interférer avec les explorations. C'est pourquoi on recommande d'adresser à un spécialiste les patients dont l'hypertension résiste au traitement. •

P.-F. Plouin déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Streeten DH, Anderson GH Jr, Wagner S.** Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. Am J Hypertens 1990;3:360-5.
2. **Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al.**; PAPY study investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006;48:2293-300.
3. **Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al.** Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. J Vasc Surg 2002;36:443-51.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013;31:1281-357.

ALCOOL, AINS, CONTRACEPTION…

Hypertensions artérielles médicamenteuses et toxiques

Claire Mounier-Vehier, Fanny Boudghène, Gonzague Claisse, Pascal Delsart
Centre d'excellence européen d'hypertension artérielle, CHRU de Lille, 59077 Lille Cedex, France.
claire.mounier-vehier@chru-lille.fr

L'iatrogénie médicamenteuse est la complication nosocomiale la plus fréquente chez les patients hospitalisés, représentant 19 % de l'ensemble des accidents nosocomiaux.[1] Les médicaments et certains toxiques peuvent ainsi induire une hypertension parfois sévère sur le plan manométrique, en interférant avec les mécanismes de régulation physiologique de la pression artérielle. Ces agents iatrogènes peuvent provoquer des élévations aiguës de la pression artérielle en agissant sur le système nerveux autonome. Ils peuvent élever les résistances vasculaires périphériques qui sont impliquées dans la régulation à moyen terme de la pression artérielle. Ils peuvent induire une rétention hydrosodée avec hypervolémie, perturbant alors la régulation tensionnelle à plus long terme (tableau 1). Ces agents iatrogènes peuvent aussi contrecarrer les effets des traitements antihypertenseurs ou accélérer leur métabolisme par une induction enzymatique (tableau 2).[1, 2]

Modes d'action des principaux agents iatrogènes

V. les tableaux 3 et 4.

Hypertensions médicamenteuses

Anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques et coxibs

Ces médicaments peuvent induire une hypertension artérielle ou déséquilibrer une hypertension chronique en limitant l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ; antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 [ARA2]).

TABLEAU 1 — La pression artérielle est une variable dépendant de 3 mécanismes de régulation sur lesquels vont interagir les agents iatrogènes et toxique

- Régulation à court terme : le système nerveux sympathique, le nerf vague, le baroréflexe cardiaque, le bulbe cérébral et les artérioles (tonus vasomoteur)
- Régulation à moyen terme : le système rénine-angiotensine-aldostérone avec une action sur les résistances vasculaires périphériques
- Régulation à long terme : la natriurèse (diurèse) de pression permettant la régulation rénale des volumes circulants



ÉQUILIBRE DYNAMIQUE de la pression artérielle

TABLEAU 2 **Principales interactions entre certaines familles thérapeutiques, la pression artérielle et les traitements antihypertenseurs**

Famille thérapeutique	Mécanisme d'action	Élévation de la PA	Interaction avec le traitement antihypertenseur
Sympathomimétiques Exemple : décongestionnants nasaux	– Récepteur alpha-adrénergique stimulé	Oui	Non
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	– Traitement antimigraineux : récepteur sérotoninergique ou récepteur 5 - hydroxytryptamine stimulé – Traitement bronchodilatateur : récepteur bêta-2 stimulé	Oui	Non
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	– Rétention hydrosodée – Effet bloquant de la vasodilatation liée aux prostaglandines	Oui	Oui
Contraception avec éthinylestradiol	– Stimulation de la synthèse hépatique de l'angiotensinogène	Oui	Non
Corticostéroïdes	– Rétention hydrosodée – Inhibition de la fonction endothéliale vasodilatatrice – Potentialisation de l'effet des catécholamines	Oui	Oui
Psychotropes : chlorpromazine, tricycliques, IMAO, inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (venlafaxine [Effexor])	– Potentialisation de l'action des catécholamines (inhibition de la recapture de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses)	Oui	Oui (antihypertenseurs centraux)
Érythropoïétine recombinante humaine	– Augmentation de la viscosité sanguine – Altération de la fonction endothéliale – Production accrue d'endothéline…	Oui	Non
Ciclosporine	– Altération des fonctions endothéliales (dont la vasodilatation NO-dépendante) – Production accrue d'agents vasopresseurs – Atteinte rénale	Oui	Non
Stéroïdes anabolisants	– Rétention hydrosodée	Oui	Non

IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; **NO :** oxyde nitrique ; **PA :** pression artérielle. D'après la réf. 36

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les coxibs inhibent la cyclo-oxygénase et réduisent la synthèse des prostaglandines endogènes. Les conséquences principales sont une réduction des effets vasodilatateurs des prostaglandines et une rétention hydrosodée.[3-6] Cet effet est variable d'une molécule à l'autre. De plus, une atteinte rénale peut provoquer ou aggraver une hypertension artérielle par un effet néphrotoxique spécifique. Le médecin, le pharmacien comme le patient doivent être informés de ces effets adverses car ces médicaments sont d'usage fréquent, et nombre d'entre eux sont en vente libre. Leur action est plus marquée chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux. En moyenne, les AINS élèvent la pression artérielle systolique (PAS) de 5 mmHg avec une large dispersion autour de cette moyenne. Ils augmentent le risque de complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle.

En revanche, les faibles doses d'aspirine (75 mg/j) n'interagissent pas avec les antihypertenseurs, y compris les IEC.[2] Les AINS n'interagissent pas non plus avec les antihypertenseurs centraux, dont le mode d'action ne dépend pas de la synthèse des prostaglandines.[7]

Inhibiteurs de la monoamine oxydase, inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline

En agissant sur le système nerveux central, ils vont réduire l'effet antihypertenseur des antihypertenseurs centraux (alphaméthydopamine [Aldomet], cloni-

dine [Catapressan]). Un des mécanismes incriminés dans la genèse de cette hypertension artérielle serait le retard du métabolisme des amines sympathomimétiques qu'ils induisent.[8] Une poussée hypertensive sévère peut même survenir chez les patients traités par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), en particulier lors de la prise d'aliments riches en tyramine.

Antidépresseurs tricycliques

Beaucoup plus rarement, ils peuvent avoir aussi un effet « hypertenseur », en inhibant la recapture de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses.[1]

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques comme le phénylpropanolamine contenu dans la plupart des décongestionnants nasaux ont une activité alpha-agoniste-dépendante. D'autres sympathomimétiques (phényléphrine, pseudoéphédrine, oxymétazoline, éphédrine), contenus dans un grand nombre de collyres, sirops antitussifs et bronchodilatateurs, sont rendus responsables de poussées hypertensives. Concernant la phénylpropanolamine, le risque d'hypertension artérielle est accru lorsqu'elle est associée à la prise d'AINS et à la consommation d'aliments riches en tyramine.[1, 3, 9] D'autres agents sympathomimétiques, utilisés sous des formes diverses, peuvent induire la survenue d'hypertension artérielle, tels que les collyres contenant de l'adrénaline (Visine), la lévodopa (Modopar, Sinemet),[1, 3, 9] les anorexigènes contenant des amphétamines (Dexamine). Ces molécules possèdent toutes une activité alpha-agoniste, qui serait à l'origine de l'augmentation des valeurs de la pression artérielle.[10, 11]

Ciclosporine

Elle peut induire une élévation de la pression artérielle dépendante de la dose (notamment les doses élevées > 6 mg/kg/j).[12, 13] L'incidence de l'hypertension artérielle induite par la ciclosporine serait plus élevée chez les patients jeunes et chez les transplantés cardiaques et rénaux.[3]

TABLEAU 3 — Principaux médicaments inducteurs d'hypertension artérielle

- Antidépresseurs : inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), tricycliques
- Antihistaminiques
- Antiangiogéniques (inhibiteurs du VEGF)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques et coxibs
- Bêtabloquants (effet rare avec certains d'entre eux)
- Bromocriptine
- Carbamazépine et autres traitements inducteurs du cytochrome P450 (rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis)
- Ciclosporine
- Contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (effet dose-dépendant plus fréquent si > 50 µg/j)
- Corticothérapie
- Disulfirame (Antabuse)
- Ergotamine
- Érythropoïétine recombinante humaine
- Produits anesthésiants : kétamine, desflurane
- Stéroïdes anabolisants
- Tramadol
- Sympathomimétiques : lévodopa, décongestionnants nasaux (phénylpropanolamine, éphédrine, phényléphrine), anorexigènes (Dexamine), collyre (Visine) : cause rare
- Vasopressine

VEGF : *vascular endothelial growth factor.* D'après la réf. 1.

TABLEAU 4 — Principales substances toxiques inductrices d'hypertension artérielle

- Alcool (≥ 30 g/j)
- Amphétamines
- Cocaïne
- Cannabis
- Opioïdes
- Réglisse
- Café à fortes doses (> 4 tasses par jour actuellement remis en question)
- Plomb
- Mercure

D'après la réf. 1.

La durée du traitement intervient aussi dans l'apparition de ces hypertensions.[12, 13] Cet effet tensiogène fait intervenir une altération des fonctions endothéliales avec une suppression des agents vasodilatateurs et une augmentation des agents vasopresseurs comme l'endothéline 1 (effet vasoconstricteur) ; une activation du système nerveux sympathique et un effet néphrotoxique.[3] La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez ces patients en s'appuyant sur les mesures ambulatoires.[14-16]

Érythropoïétine recombinante humaine

Utilisée pour corriger l'anémie chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique sévère dialysés ou non,[1] elle peut être responsable d'une hypertension artérielle ou d'une aggravation d'une hypertension chronique. L'hypertension peut être sévère, avec encéphalopathie hépatique, voire crises comitiales.[1, 3, 17] Les mécanismes physiopathologiques évoqués associent une augmentation de la viscosité sanguine,[18] une stimulation du système de l'endothéline,[19] une prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire avec un remodelage artériel,[20] une activation du système nerveux autonome,[21] un effet vasoconstricteur de l'érythropoïétine, le tout conduisant entre

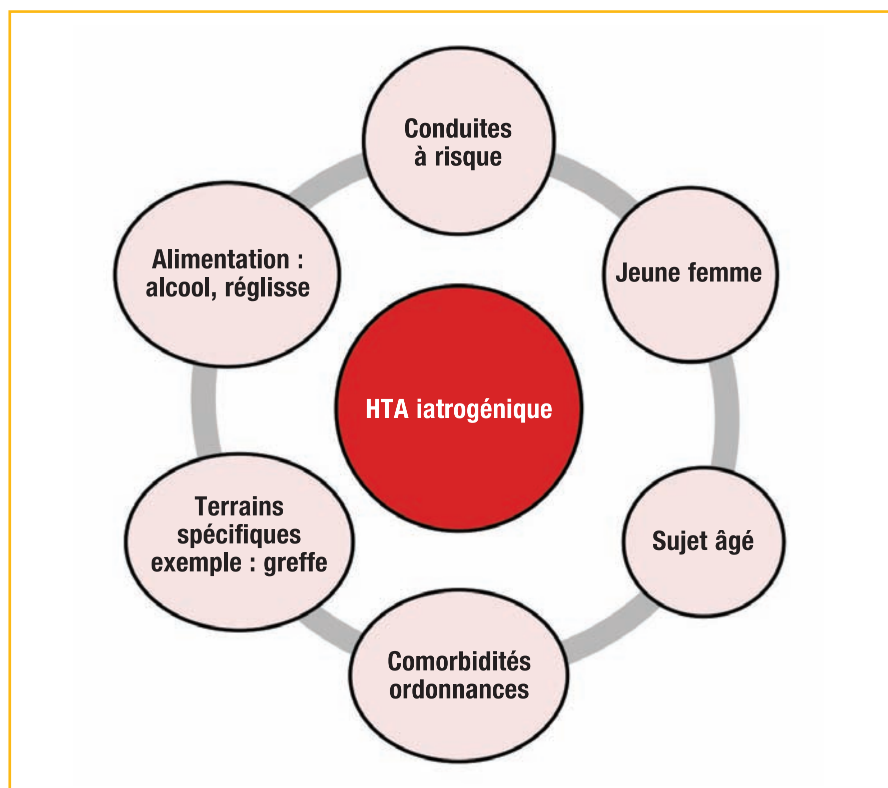


FIGURE 1 **Conduite pratique devant une suspicion d'HTA iatrogénique (médicamenteuse ou toxique) : 6 étapes clés du dépistage.**
HTA : hypertension artérielle.

autres à une élévation des résistances vasculaires périphériques.[22] Des facteurs favorisant la survenue de cette hypertension sous érythropoïétine sont évoqués : une hypertension chronique préalable,[17] les doses élevées d'érythropoïétine,[1] l'administration intraveineuse,[23] la sévérité de l'anémie avant la mise en route du traitement[1] et l'augmentation rapide de l'hématocrite sous érythropoïétine.[23] L'hypertension peut être contrôlée par l'instauration d'un antihypertenseur car, dans la plupart des cas, l'érythropoïétine ne peut être interrompue.[3]

Hypertensions toxiques

Alcool

Il est la première cause d'hypertension toxique ou secondaire en France et une cause très fréquente d'hypertension résistante au traitement.[16] Il y a une relation linéaire entre la consommation d'alcool et le niveau de pression artérielle.[14] Le clinicien s'efforcera dans l'enquête étiologique d'une hypertension récente ou résistante de faire l'anamnèse alcoologique compte tenu de l'efficacité de la baisse ou de l'arrêt de l'alcool sur le contrôle tensionnel.
Une consommation excessive d'alcool (> 3 verres ou boissons standard ou 30 g/j), ingérée de façon chronique, favorise la prise de poids (1 g apporte 8 kcal), active le système nerveux sympathique, a un effet vasoconstricteur par un effet direct sur les cellules musculaires lisses (augmentation des résistances vasculaires périphériques), a un effet sur l'insulinorésistance (d'où une rétention hydrosodée). L'alcool diminue l'efficacité de la plupart des traitements antihypertenseurs à l'exception des alphabloquants dont il peut potentialiser l'effet hypotenseur. L'alcool a un effet presseur qui dépend de la dose ingérée et qui peut induire une résistance au traitement, quels que soient le sexe, l'âge, l'ethnie et le type de boissons (vin, bière, spiritueux). L'activation centrale du système nerveux sympathique par une consommation excessive d'alcool vient supprimer l'effet vasodilatateur aigu de l'alcool. Constatée chez 7 et 11 % des hypertendus traités,[2] la consommation chronique d'alcool est une cause de mauvaise observance thérapeutique.[15, 16] Chez le patient alcoolodépendant, le sevrage aigu peut aussi induire des variations brutales de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en activant le système nerveux adrénergique avec une stimulation de la synthèse de cortisol et de catécholamines. À l'inverse, une réduction progressive de la consommation d'alcool permet de baisser la pression artérielle systolique en moyenne de 4 mmHg et la diastolique de 3 mmHg.[2, 14]

Autres substances

Certaines drogues illicites (cocaïne, amphétamines, résine, cannabis), le plomb ou encore le mercure peuvent être responsables de telles hypertensions. À titre d'exemple, une consommation de cocaïne doit être envisagée chez un patient vu aux urgences ayant une hypertension artérielle avec tachycardie, pupilles dilatées, altération des fonctions supérieures et/ou convulsions.[1, 2]
La caféine (et non le café) augmente la pression artérielle systolique et diastolique jusqu'à 3 heures après son administration (effet aigu) mais n'a pas d'effet chronique sur la pression artérielle.[24] La caféine augmente les résistances vasculaires périphériques au repos et le débit cardiaque à l'effort. Cet effet dépend du génotype de l'individu avec le rôle probable du gène codant le CYP1A2, principale enzyme du métabolisme hépatique de la caféine.
Les individus ayant une activité CYP1A2 élevée sont des métaboliseurs rapides de la caféine conduisant à la synthèse de paraxanthine ayant une action natriurétique et diurétique. L'effet tensiogène de la caféine dépendrait ainsi du génotype de l'individu. Le tabac est aussi un inducteur de la CYP1A2 et interfère avec les effets tensionnels potentiels de la caféine.

La consommation de café doit rester raisonnable (2 à 3 tasses par jour) et n'est pas contre-indiquée chez l'hypertendu.[24]

Hypertensions « endocriniennes »

D'autres médicaments ou substances toxiques alimentaires vont interférer avec le système rénine-angiotensine-aldostérone et peuvent être à l'origine d'une hypertension artérielle. La mesure de la pression artérielle fait partie du suivi systématique des patients traités par ces agents. L'enquête alimentaire est aussi fondamentale.

Glucocorticoïdes

Ils induisent une élévation tensionnelle par plusieurs mécanismes. Ils stimulent les récepteurs minéralocorticoïdes, potentialisent les effets des catécholamines, et ont un effet vasocontricteur direct avec élévation des résistances vasculaires périphériques.[25] Ils peuvent provoquer une hypertension artérielle avec hypokaliémie. Ils diminuent aussi l'efficacité de certains antihypertenseurs en stimulant certains cytochromes P450.[1, 3, 26, 27]

Minéralocorticoïdes

Ils favorisent la réabsorption rénale tubulaire de sodium avec une hypertension pouvant être sévère.[4, 25, 28] Le problème peut se poser notamment lorsqu'il entre dans la composition d'un spray nasal ou d'un traitement antihémorroïdaire chez un patient habituellement normotendu. L'apparition d'une hypertension chez de tels sujets doit conduire à une enquête minutieuse des traitements en cours.[1, 2]

Contraception estroprogestative

C'est une cause spécifique d'hypertension chez la jeune femme. L'incidence de l'hypertension liée aux contraceptifs oraux est évaluée à 5 % chez les femmes utilisant une contraception estroprogestative contenant au moins 50 µg d'estrogènes.[3]
Les mécanismes d'action des estrogènes sur le développement de l'hypertension portent principalement sur l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone avec la stimulation de la synthèse hépatique d'angiotensinogène. À un moindre degré, ils agissent sur la rétention hydrosodée par une interaction avec les récepteurs minéralocorticoïdes.[2, 29]
Cet effet « tensiogène » est constaté quel que soit le mode d'administration : voie orale, patch transcutané ou anneau vaginal. Il est le plus souvent faible et dans les limites normales. Il dépend de la dose utilisée, apparaissant surtout pour des doses supérieures à 50 µg.[30] Les facteurs prédisposants sont le surpoids, l'obésité, l'âge supérieur à 35 ans, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires et les antécédents familiaux ou personnels d'hypertension.[4, 32] En revanche, les antécédents de prééclampsie ou d'hypertension de la grossesse ne sont pas des facteurs de risque d'hypertension sous éthinylestradiol.[32]
La surveillance de la pression artérielle doit être systématique lors du suivi d'une contraception estroprogestative.[14-16]

Traitement hormonal substitutif

Administré par voie transdermique ou percutanée, et utilisant l'estrogène naturel (17-ß-estradiol), il n'entraîne pas d'hypertension.[14, 31] Les contraceptifs progestatifs n'élèvent pas non plus la pression artérielle.[14, 31, 32]

Stéroïdes

Les stéroïdes dérivés des androgènes comme le Danazol, qui possède un effet androgénique et anabolisant modéré, sont susceptibles d'engendrer une hypertension car ils possèdent une faible activité minéralocorticoïde.[33] De même, l'administration prolongée de fortes doses de kétoconazole peut s'accompagner d'une augmentation de la concentration sérique de désoxycorticostérone, qui a une activité minéralocorticoïde.[34]

Réglisse

Une consommation de réglisse est impor-

En pratique

– Plusieurs agents toxiques ou médicaments sont susceptibles d'induire une hypertension artérielle, plus souvent chez des patients prédisposés. Les causes les plus fréquentes sont l'alcool, les AINS et la contraception avec estrogène de synthèse.
– Les circonstances de survenue de ces hypertensions sont souvent évocatrices. Ces hypertensions sont le plus souvent réversibles à l'arrêt de l'exposition chez le sujet normotendu.
– Le contexte clinique doit être évalué précisément devant toute hypertension récente : sujet plutôt jeune (cocaïne, amphétamines, alcoolisation aiguë, résine), jeune femme (contraception avec estrogène de synthèse, bromocriptine en post-partum), patient âgé polymédicamenté (AINS, antidépresseurs, insuffisance rénale chronique), patient transplanté (immunosuppresseurs), patient avec une maladie rhumatismale ou inflammatoire (corticoïdes, AINS, immunosuppresseurs, anorexigènes..), sujet fumeur (cannabis), consommation de réglisse.
– Une enquête minutieuse des comorbidités et l'analyse des ordonnances souvent complexes sont les clés du bilan initial de toute hypertension résistante, à la recherche d'une cause réversible.
– Le diagnostic d'une hypertension toxique est le plus souvent rétrospectif en constatant une amélioration, voire une normalisation des chiffres de pression artérielle à l'arrêt de l'agent causal, quand celui-ci est possible.
– Une information des patients à risque est nécessaire pour une prévention plus efficace de ces hypertensions particulières et évitables dans la plupart des cas : ordonnances colligées, dossier médical partagé, information et éducation du patient sur les interactions médicamenteuses possibles.



L'alcool

Je suis hypertendu, diabétique, j'ai un problème vasculaire ou rénal et les professionnels de santé me conseillent de diminuer ma consommation d'alcool

Ça va servir à quoi ?
- à diminuer ma tension artérielle
- à cesser d'endommager mes vaisseaux sanguins, mon cœur et mon foie

> Je fais le point sur ma consomation d'alcool

1. Me suis-je déjà senti coupable au sujet de votre consommation d'alcool ?
☐ oui ☐ non

2. Ai-je déjà ressenti le besoin d'abaisser ma consommation d'alcool ?
☐ oui ☐ non

3. Ai-je déjà eu le besoin de boire de l'alcool en me réveillant pour calmer mes nerfs ou passer une "gueule de bois" ?
☐ oui ☐ non

4. Ai-je déjà été ennuyé par des remarques de mon entourage critiquant ma consommation d'alcool ?
☐ oui ☐ non

J'ai :
- 0 réponse positive (oui) **Je ne suis pas dépendant**
- 1 réponse positive (oui) **Je suis peu dépendant**
- 2 réponses positives (oui) **Je suis dépendant**
- 3 ou 4 réponses positives (oui) **Je suis très dépendant**

Si je suis dépendant et que je suis prêt à changer mes habitudes, j'en parle à mon médecin.

Par jour, quelle est ma consommation d'alcool ?
Ma consommation d'alcool ne doit pas être supérieure à :
- 3 unités par jour chez l'homme soit 3 verres
- 2 unités par jour chez la femme soit 2 verres

Un verre de bière à 5° (25 cl) = Une coupe de champagne à 12° (10 cl) = Un verre de vin à 12° (10 cl) = Un verre d'apéritif à 18° (7 cl) = Un verre de Whisky à 40° (3 cl) = Un verre de pastis à 45° (un peu moins de 3 cl) = une unité d'alcool soit 10 g d'alcool

> Pourquoi je bois de l'alcool ?
- pour me détendre
- parce que je n'ose pas refuser
- par plaisir
- pour faire la fête
- pour fêter un évènement
- pour me sentir mieux
- pour avoir plus confiance en moi ou être plus à l'aise
- par habitude...

Réseau HTA vasc

> Comment réduire ma consommation ?
- Je change mes habitudes de consommation
  Par exemple : je bois de l'eau le midi dans la semaine
- Je me fixe des limites précises
  Par exemple : Si je suis une femme je bois moins de 2 unités d'alcool par jour
  Si je suis un homme je bois moins de 3 unités d'alcool par jour
- J'alterne les boissons alcoolisées et non alcoolisées
- Je prépare des phrases de refus du type : « je prends la route », « c'est contre indiqué avec mes médicaments »...
- Je bois par petites gorgées, je pose mon verre après chaque gorgée
- Je m'occupe : je mange, je bavarde, je lis, je danse...

Modifier mes habitudes de consommation demande des efforts et de la persévérance.
Pour m'y aider,
- Lorsque j'atteins les objectifs que je me suis fixée, je m'offre des petits plaisirs non alcoolisés en guise de récompense.
- Je m'entoure de personnes susceptibles de m'accompagner dans ma démarche.
- Je n'ai pas honte d'en parler à mon médecin généraliste ou mon médecin du travail.

> Qui peut m'aider à trouver une solution adaptée ?
- Site Internet : www.anpa.asso.fr
- Numéro de téléphone : 01 42 33 51 04
- Ecoute alcool : 0811 91 30 30
  (7/7 jours, coût d'un communication locale depuis un poste fixe)

Consultation d'alcoologie la plus proche de mon domicile
....
....
....

le Coffee smile
- 1 tase de café
- 1 cuillère à soupe bombée de chocolat liquide
- Crème chantilly
- 1 cuillère à café de sure en poudre
- Un carré de chocolat noir rapé

Préparer une tasse de café, faire chauffer une casserole, la crème de chocolat et le sucre en poudre
Verser dans un un verre à grog, ajouter la Chantilly et saupaudrer de chocolat

le Dédicace
- 50 cl de jus de raisin
- 25 cl de jus d'orange
- 25 cl de jus de citron
- 4 cuillères à soupe de sucre en poudre
- Glaçons

Mélanger le tout... et dégustez très frais !

Fiche élaborée par le Groupe de Travail Education Thérapeutique - février 2007

Réseau HTA vasc

FIGURE 2 **Fiche d'information patient téléchargeable sur www.htavasc.fr.**

tante à rechercher, bien que peu fréquente en réalité, car de grosses consommations peuvent induire des hypertensions avec hypokaliémie. L'Antésite, les confiseries et le pastis sans alcool, les tabacs à chiquer sont riches en réglisse, ainsi que certains antiacides (Polysilane, réglisse Midy), certaines pastilles ou sirop antitussifs (Bonprax sirop) et certaines tisanes diététiques. La réglisse contient de l'acide glycyrrhizique qui est hydrolysé en acide glycyrrhétinique. Ce dernier est responsable de l'effet minéralocorticoïde en inhibant la 11ß-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2. Cette enzyme convertit le cortisol en cortisone qui est inactive sur les récepteurs minéralocorticoïdes. Ces derniers sont au contraire très sensibles au cortisol. Le blocage de la 11ß-hydroxystéroïde déshydrogénase par la réglisse induit des taux élevés de cortisol qui vont alors stimuler les récepteurs minéralocorticoïdes, mimant ainsi un « pseudohyperaldostéronisme primaire ». Il en résulte une hypertension parfois sévère avec kaliémie, rénine et aldostérone basses.[1, 2, 35]

Prise en charge des hypertensions iatrogéniques

La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez les patients recevant des agents presseurs, et la recherche de produits presseurs est la première étape de l'analyse d'une hypertension résistante ou récente, ce d'autant qu'il y a des points d'appel cliniques ou biologiques (hypokaliémie).

De même, une enquête exhaustive à la recherche de facteurs médicamenteux ou toxiques doit être réalisée chez les patients consultant pour une hypertension récente ou s'aggravant rapidement.[36] L'identification de l'agent iatrogène permet, dans la majorité des cas, son interruption qui peut conduire à la régression totale et rapide de l'ensemble des manifestations cliniques.[1, 2, 14] Les circonstances de survenue et le terrain sont souvent très évocateurs : hypertension de survenue brutale, hypertension devenue résistante au traitement avec une bonne observance, hypertension maligne, hypertension paroxystique aiguë,

hypertension avec hypokaliémie, femme jeune, sujet âgé, sujet fumeur, sujet transplanté… (fig. 1).
Le traitement d'une hypertension iatrogénique repose, dans la majorité des cas, sur l'arrêt du médicament ou du toxique. Le diagnostic de certitude de l'iatrogénie est confirmé, *a posteriori*, devant l'amélioration, voire la normalisation des chiffres tensionnels à distance de l'arrêt de l'agent causal. L'exemple caricatural est le pseudo-hyperaldostéronisme primaire induit par la prise de réglisse. Certains médicaments, qui sont des agents presseurs, sont cependant de nécessité absolue et ne peuvent être interrompus. C'est le cas des immunosuppresseurs, associés ou non aux corticostéroïdes, de l'érythropoïétine et des médicaments antiangiogéniques. Quand un traitement par AINS est nécessaire, les inhibiteurs calciques sont prescrits préférentiellement, leur effet antihypertenseur n'étant pas antagonisé par les AINS. En cas d'élévation confirmée de la pression artérielle sous ciclosporine, la diminution des doses, quand elle est possible, permet habituellement de diminuer efficacement l'hypertension chez plus de la moitié des patients. Un traitement antihypertenseur peut être introduit si cela est nécessaire en utilisant préférentiellement les inhibiteurs calciques.[1, 2] Devant une hypertension induite par les antiangiogéniques, les ARA2 sont la classe d'antihypertenseurs à privilégier.[2]
Pour limiter le risque cardiovasculaire inhérent à la contraception avec estrogène de synthèse, il est préférable de prescrire une contraception de deuxième génération, après avoir, au préalable, vérifié l'absence de contre-indication artérielle ou veineuse, chez la patiente âgée de moins de 35 ans.[14, 32] Le recul sur la pression artérielle est actuellement insuffisant avec les nouvelles contraceptions contenant de l'estradiol naturel (Zoely et Qlaira).[32] La pression artérielle est mesurée à chaque renouvellement, au moins tous les 6 mois. S'il est constaté une élévation significative de la pression artérielle en consultation, le diagnostic doit être étayé par une mesure ambulatoire.[14, 15] En cas d'hypertension confirmée sous estroprogestatif, une alternative est proposée : progestatif, microprogestatif, implant à la progestérone, dispositif intra-utérin avec ou sans progestérone[14, 32] avec une surveillance mensuelle de la pression artérielle. Si l'hypertension persiste à 3 mois, un bilan exhaustif est fait à la recherche d'une autre cause chez cette jeune femme, et un traitement antihypertenseur prescrit.[14-16]

TABLEAU 5 — **Définition de la consommation à risque d'alcool. Un verre contient 10 g d'alcool pur**

Hommes	Femmes
3 verres par jour	2 verres par jour
ou > 21 verres par semaine	ou > 14 verres par semaine
et/ou 5 verres par occasion	et/ou 4 verres par occasion

D'après l'organisation mondiale de la santé.

Réduire la consommation d'alcool est une des règles d'hygiène de vie phare chez l'hypertendu (fig. 2).[14-16] L'Organisation mondiale de la santé recommande, pour tous, une consommation inférieure à 3 unités ou boissons standard par jour chez l'homme et inférieure à 2 unités par jour chez la femme. Chez les patients alcoolodépendants, l'abstinence est recommandée (tableau 5). Chez les patients hypertendus non alcoolodépendants, les recommandations européennes concernant l'hypertension artérielle recommandent de limiter la consommation d'alcool à 10-20 g/j chez la femme hypertendue et à 20-30 g/j chez l'homme. La consommation d'alcool hebdomadaire ne doit pas excéder 140 g chez l'homme et 80 g chez la femme.[14]

Conclusion

Le risque d'hypertension iatrogénique augmente avec l'âge du fait des polymédications, d'une baisse physiologique de la fonction rénale, du risque de mésusage lié à une plus large utilisation des génériques et aux troubles des fonctions supérieures. Le vieillissement de la population risque de voir augmenter la prévalence des hypertensions artérielles iatrogéniques si les cliniciens ne sont pas régulièrement mis en garde.[1, 2] L'éducation des patients à risque peut limiter ce risque d'iatrogénie, en les informant des interactions potentielles des traitements et en leur demandant d'apporter leurs divers ordonnances en consultation. Beaucoup de médicaments ou agents toxiques peuvent être supprimés, remplacés ou réduits dans leur posologie.[15, 16] Le médecin comme le pharmacien doivent être vigilants dans le suivi thérapeutique des maladies chroniques pour permettre un dépistage précoce d'une hypertension iatrogénique, le plus souvent réversible à l'arrêt de l'exposition. •

RÉSUMÉ Hypertensions artérielles médicamenteuses et toxiques

Divers agents toxiques ou médicamenteux peuvent induire une hypertension artérielle, l'aggraver ou limiter l'efficacité des médicaments antihypertenseurs. Cette hypertension iatrogénique doit être bien connue par les cliniciens et les pharmaciens étant donné les conséquences sur les prises en charge. Dans l'alimentation, une consommation excessive d'alcool (plus de 30 g/j) et plus rarement de l'acide glycyrrhizique (principe actif de la réglisse) sont à rechercher systématiquement devant une hypertension récente ou ne répondant pas à la stratégie thérapeutique habituelle. Dans la liste incriminée des médicaments, il faut retenir l'éthinylestradiol contenu dans la contraception (orale, anneau vaginal ou patch transdermique), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), les antiangiogéniques (ciblant la voie du *vascular endothelial growth factor* et son récepteur R2 ; Avastin, inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase), l'érythropoïétine recombinante humaine, les sympathomimétiques (notamment les vasoconstricteurs nasaux), les stéroïdes anabolisants, la bromocriptine (inhibiteur de la lactation), les inhibiteurs des monoamines oxydases (antidépresseurs). Le diagnostic d'hypertension artérielle iatrogénique doit être systématiquement évoqué devant un contexte clinique évocateur avec une enquête alimentaire minutieuse car ces hypertensions ont la particularité d'être partiellement ou totalement réversibles à l'arrêt de l'exposition.

SUMMARY Iatrogenic and drug-induced hypertensions

Various toxic or drug agents can induce arterial hypertension, aggravate or limit the efficiency of anti-hypertensive drugs. Iatrogenic and drug-induced hypertension should be well known by the clinicians and the pharmacists, given the impact for driving the management of patients. In the food, an excessive alcohol consumption (more than 30 g per day) and more rarely glycerizine (active ingredient of the licorice) should be systematically looked for in front of a recent hypertension or do not respond to usual treatment. In the list of offending medicines, we must remember ethinyl estradiol contained in the contraception (oral, vaginal ring or transcutaneous patch), non steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants (cyclosporine, tacrolimus), vascular endothelial growth factor and its receptor R2 (avastin, inhibitors of receptor tyrosine kinases), recombinant human erythropoietin, sympathomimetics (nasal decongestants), anabolic steroids, bromocriptine (inhibitor of lactation), psychotropes (tricyclics antidepressants, monoamine oxydase inhibitors). The diagnosis of iatrogenic hypertensions should be systematically suspected in front of a suggestive clinical context with a meticulous food questioning because these hypertensions are partially or fully reversible after exposure stops.

C. Mounier-Vehier déclare avoir fait, sur les 3 dernières années, des interventions ponctuelles pour AstraZeneca, Bayer Pharma, BMS, Boehringer Ingelheim, Bouchara Recordati, Daiichi Sankyo, Ardix-Therval-Euthérapie-Servier, Novartis Pharma, Menarini, Merck Serono, Microlife, Resmed, MSD, Omron, Sanofi, et pour les mutuelles Apreva, BTP-ProBTP ; et avoir été prise en charge à l'occasion de congrès par Daiichi Sankyo, Novartis, Ardix-Therval-Servier et Bouchara Recordati.
F. Boudghène déclare avoir été prise en charge à l'occasion de congrès par Daiichi Sankyo, Novartis, Servier, Sanofi Aventis et Bayer.
G. Claisse déclare avoir participé à des conférences pour AstraZeneca et Daiichi Sankyo, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Bouchara Recordati, Daiichi Sankyo, Servier et Pfizer.
P. Delsart déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Marie I. Hypertension artérielle d'origine médicamenteuse et toxique. Encycl Med Chir Cardiol 2010;11-301-G-10.
2. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. Am J Med 2012;125:14-22.
3. Canto C, Vogt-Ferrier N. Hypertension artérielle induite par les médicaments. Rev Med Suisse 2006;2:2463-7.
4. Clyburn EB, DiPette DJ. Hypertension induced by drugs and other substances. Semin Nephrol 1995;15:72-86.
5. Lai KN, Richards AM, Nicholls MG. Drug-induced hypertension. Adverse Drug React Toxicol Rev 1991;10:31-46.
6. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med 2005;165:490-6.
7. Polónia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. Cardiology 1997;88:47-51.
8. Liu LX, Rustgi AK. Cardiac myonecrosis in hypertensive crisis associated with monoamine-oxidase inhibitor therapy. Am J Med 1987;82:1060-4.
9. Bravo EL. Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds. Hypertension 1988;11:I7-I10.
10. Horowitz JD, Lang WJ, Howes LG, et al. Hypertensive responses induced by phenylpropanolamine in anorectic and decongestant preparations. Lancet 1980;1:60-1.
11. Lake CR, Zaloga G, Bray J, Rosenberg D, Chernow B. Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aids and the effects of caffeine: a placebo-controlled follow-up study. Am J Med 1989;86:427-32.
12. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with auto-immune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. N Engl J Med 1992;326:1654-60.
13. Gupta AK, Rocher LL, Schmaltz SP, et al. Short-term changes in renal function, blood pressure and electrolyte levels in patients receiving cyclosporine for dermatologic disorders. Arch Intern Med 1991;151:356-62.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.
15. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. Fundam Clin Pharmacol 2014;28:1-9.
16. Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. Presse Med 2014;43:1325-31.
17. Sundal E, Kaeser U. Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. Nephrol Dial Transplant 1989;4:979-87.
18. Raine AE. Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. Lancet 1988;1:97-100.
19. Carlini RG, Dusso AS, Obialo CI, Alvarez UM, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-1 release by endothelial cells. Kidney Int 1993;43:1010-4.
20. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. Am J Kidney Dis 1999;33:821-8.
21. Roger SD, Baker LR, Raine AE. Autonomic dysfunction and the development of hypertension in patients treated with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). Clin Nephrol 1993;39:103-10.
22. London GM, Zins B, Pannier B, et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. Kidney Int 1989;36:878-82.
23. Simon P. Érythropoïétine et hypertension artérielle chez l'insuffisant rénal chronique. Rev Med Interne 1995;16:457-61.
24. Guessous I, Eap CB, Bochud M. Blood pressure in relation to coffee and caffeine consumption. Curr Hypertens Rep 2014;16:468.
25. Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S, Jennings G, Whitworth JA. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans. Hypertension 1992;19:567-74.
26. Grünfeld JP, Eloy L, Ramos-Frendo B, Araujo A, Rothschild E, Russo-Marie F. Do glucocorticosteroids play a role in the regulation of blood pressure? A study performed with a glucocorticosteroid antagonist. Adv Nephrol Necker Hosp 1987;16:53-68.
27. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. Hypertens Res 1996;19:1-8.
28. Dworak N, Guelpa G, Robert D. Drug-induced arterial hypertension. Rev Med Suisse Romande 1990;110:1027-31.
29. Maschak CA, Lobo RA. Estrogen replacement therapy and hypertension. J Reprod Med 1985;30:805-10.
30. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. Circulation 1996;94:483-9.
31. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995;273:199-208.
32. Haute Autorité de santé. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Fiche mémo HAS, juillet 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire
33. Bretza JA, Novey HS, Vaziri ND, Warner AS. Hypertension: a complication of danazol therapy. Arch Intern Med 1980;140:1379-80.
34. Leal-Cerro A, García-Luna PP, Villar J, et al. Arterial hypertension as a complication of prolonged ketoconazole treatment. J Hypertens (Suppl) 1989;7:S212-S213.
35. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. Science 1988;242:583-5.
36. van Zwieten PA, Sandor A, Csaba F. Interactions between antihypertensive agents and other drugs. European Society of Hypertension Clinical Practice Newsletters 2011;12(17). http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2015/03/ESH-Clinical-Practice-Newsletters_2011.pdf

À ÉVOQUER CHEZ TOUT PATIENT AYANT UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE SÉVÈRE, RÉSISTANTE OU ASSOCIÉE À UNE HYPOKALIÉMIE

Hyperaldostéronisme primaire

Laurence Amar
Hôpital européen Georges-Pompidou, unité d'hypertension artérielle, 75908 Paris Cedex 15, France ; université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité ; AP-HP, Paris, France.
www.centre-hypertension.org

L'hyperaldostéronisme primaire se définit par une augmentation de la synthèse d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale, inadaptée et relativement insensible au système rénine-angiotensine.[1] Elle se caractérise par une rétention sodée et une excrétion urinaire de potassium à l'origine d'une hypertension artérielle associée ou non à une hypokaliémie.

Prévalence et indications du dépistage

Dans les séries de plus de 1 000 patients hypertendus, la prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire variait de 6 à 20 %. Au vu des biais des différentes séries, on considère que 6 % est une estimation plus proche de la réalité. L'hypokaliémie, généralement définie par une kaliémie ≤ 3,5 mmol/L, n'est présente que chez une minorité de patients : dans une étude prospective italienne, la prévalence de l'hypokaliémie était de 7 % dans l'hypertension artérielle essentielle, 17 % dans l'hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie bilatérale des surrénales et 48 % dans les adénomes producteurs d'aldostérone.[2]

Cette prévalence et le rapport coût-bénéfice de sa recherche ne justifient pas un dépistage systématique lors de la découverte d'une hypertension. Les recommandations proposent de rechercher un hyperaldostéronisme primaire chez les patients ayant :[1]

– une hypertension modérée à sévère (HTA grade 3, pression artérielle ≥ 160/110 mmHg) ;
– une hypertension résistante ;
– une hypertension associée à une hypokaliémie spontanée ou induite par des diurétiques, kaliémie ≤ 3,5 mmol/L ;
– une hypertension associée à un incidentalome surrénal.

La Société française d'endocrinologie (recommandations en cours de publication) recommande également de rechercher un hyperaldostéronisme primaire devant une hypertension retentissant sur les organes cibles ou une morbidité cardiovasculaire disproportionnée avec le niveau et la durée de l'hypertension.

Causes de l'hyperaldostéronisme primaire

L'hétérogénéité de la présentation clinique et les données moléculaires connues laissent penser que l'hyperaldostéronisme primaire sporadique regroupe un ensemble de pathologies hétérogènes. D'un point de vue thérapeutique, on différencie les formes unilatérales des formes bilatérales. En effet, les formes unilatérales peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical et les formes bilatérales sont traitées médicalement.

Les formes unilatérales sont : l'adénome producteur d'aldostérone ou adénome de Conn, avec hypersécrétion localisée au sein d'un adénome unique ; les hyperplasies unilatérales des surrénales, avec hypersécrétion unilatérale d'aldostérone sans adénome visualisé à la tomodensitométrie ; les cortico-surrénalomes (exceptionnelles formes malignes).

Les formes bilatérales sont les hyperplasies bilatérales des surrénales et les formes familiales.

Diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire

Critères biologiques

Le diagnostic repose sur des critères biologiques gérés en deux étapes : le dépistage qui repose sur la détermination du rapport aldostérone/rénine, suivi d'un test de confirmation (fig. 1).

Dépistage

Les fluctuations de la rénine et de l'aldostérone sont généralement parallèles, si bien que le rapport aldostérone/rénine est moins variable que ces deux hormones prises séparément.

Afin de tenir compte de la régulation physiologique de la sécrétion d'aldostérone (apport sodé, cycle nycthéméral, position, kaliémie) et d'éviter sa perturbation par certains médicaments, la mesure de l'aldostérone, de la rénine et donc du rapport aldostérone/rénine doit être faite dans des conditions bien définies :

– en régime normosodé (natriurèse > 100 mmoL/24 h) ;
– le matin à jeun entre 8 et 10 heures ;
– en position assise depuis 15 minutes ;
– après avoir corrigé, si possible, la kaliémie par un apport de chlorure de potassium (l'hypokaliémie inhibe la sécrétion d'aldostérone, même dans l'hyperaldostéronisme primaire) ;
– 15 jours après l'arrêt d'un traitement par diurétique, bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine 2 ;
– 6 semaines après l'arrêt d'un traitement antialdostérone (spironolactone ou éplérénone) [v. tableau].

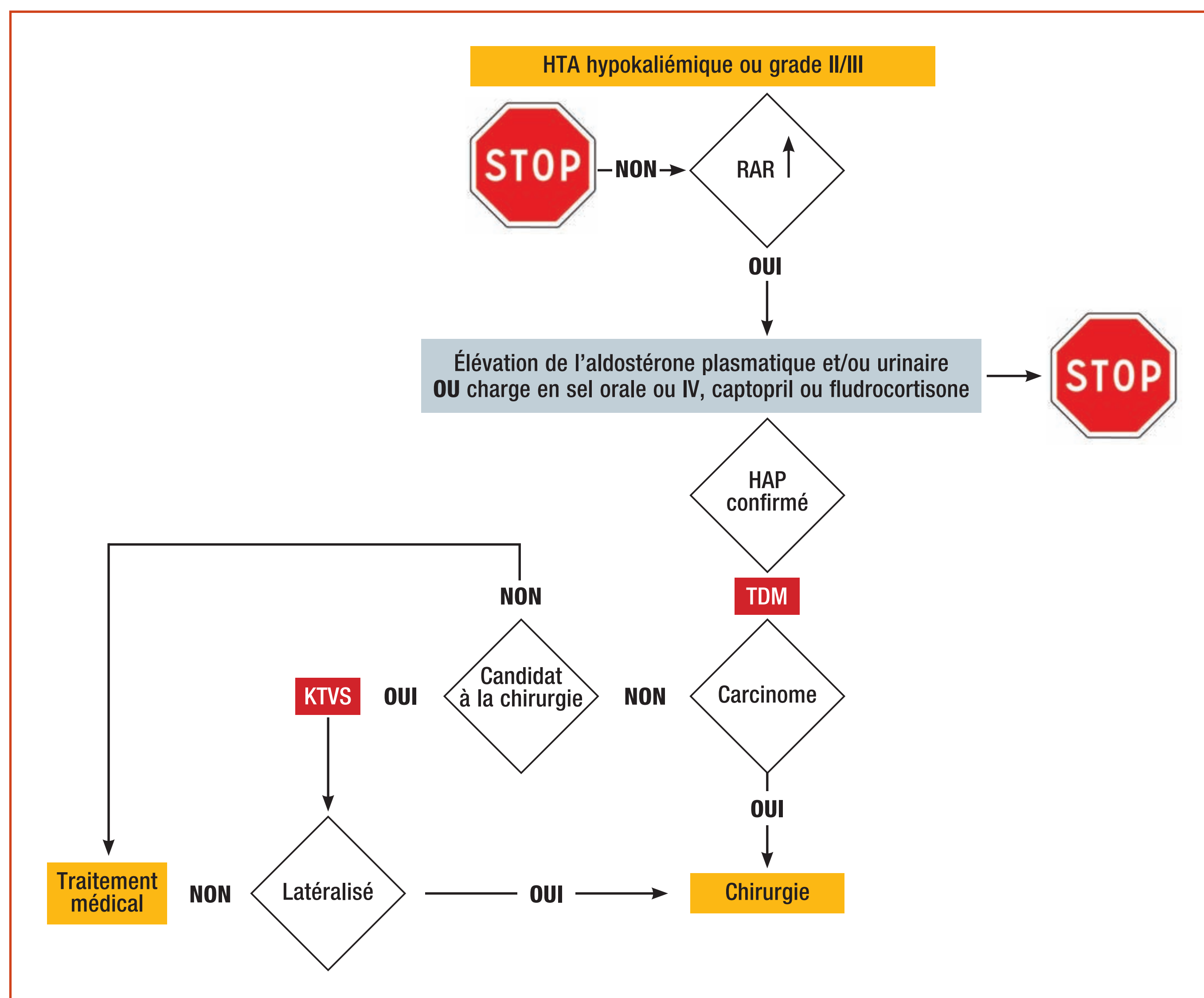


FIGURE 1 **Démarche diagnostique dans l'hyperaldostéronisme primaire.**
HAP : aldostéronisme primaire ; **HTA :** hypertension artérielle ; **IV :** intraveineuse ; **KTV :** cathétérisme veineux ; **RAR :** rapport aldostérone/rénine ; **TDM :** tomodensitométrie.

Il est également nécessaire d'arrêter les contraceptions contenant des estrogènes de synthèse qui peuvent fausser les dosages.[3]

Confirmation

La dissociation rénine-aldostérone mesurée par l'élévation du rapport aldostérone/rénine est un argument majeur pour le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire. Cependant, c'est un examen de dépistage peu spécifique. Il est donc nécessaire de confirmer le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire avant de poursuivre les explorations.

Les recommandations américaines prônent l'utilisation d'un test de freination : charge orale en sodium, perfusion de sérum sodé isotonique, test au captopril ou à la fludrocortisone.[1] Le test le plus utilisé et le plus étudié est la charge en sel intraveineuse dont la sensibilité diagnostique est de 73 % et la spécificité de 76 % en utilisant un seuil d'aldostérone plasmatique de 6,8 ng/dL (188 pmol/L).[4] Cependant, ces tests n'ont été évalués que rétrospectivement, dans des séries de petite taille, et généralement en comparaison les uns avec les autres.

Une alternative pour confirmer le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est de vérifier que le patient a une hypersécrétion absolue d'aldostérone, avec des concentrations élevées dans le plasma et/ou dans les urines.

Dans le service d'hypertension artérielle

de l'Hôpital européen Georges-Pompidou, on utilise les seuils diagnostiques suivants :[5]

– un rapport aldostérone/rénine > 63 pmoL/mU à deux reprises en ajustant la rénine à 5 mU/L lorsqu'elle est inférieure à ce seuil ;

– un taux d'aldostérone plasmatique > 500 pmol/L en position couchée ou > 550 pmol/L en position assise ou une aldostérone urinaire > 63 nmol/j.

Données d'imagerie

Tomodensitométrie

Une fois le diagnostic hormonal d'hyperaldostéronisme primaire confirmé, une imagerie des surrénales est réalisée, le plus souvent par tomodensitométrie (TDM). L'objectif est double :

– éliminer une tumeur maligne par la taille (un cortico-surrénalome mesure généralement plus de 4 cm) et la densité avant injection (une lésion < 10 unités Hounsfield est un adénome dans 98 % des cas) ;

– rechercher un adénome producteur d'aldostérone typique, décrit comme un nodule surrénal unique, de 10 à 20 mm de grand axe, sans lésion de la surrénale controlatérale (fig. 2).

La TDM suggère mais ne permet pas d'affirmer la présence d'un hyperaldostéronisme primaire unilatéral. Les incidentalomes de petite taille sont en effet fréquents et peuvent être associés à une hyperplasie bilatérale. Plusieurs études ont montré que si la décision de surrénalectomie n'était prise que sur la TDM, 20 % des patients ayant un hyperaldostéronisme primaire latéralisé n'auraient pas été opérés et la chirurgie aurait été proposée à 25 % des patients ayant un hyperaldostéronisme primaire bilatéral. La fréquence des incidentalomes augmente avec l'âge ; *a contrario*, on estime qu'avant 35 ans un hyperaldostéronisme primaire associé à un nodule surrénal unique est un adénome producteur d'aldostérone.

Cathétérisme veineux surrénal

L'examen de référence pour confirmer un hyperaldostéronisme primaire latéralisé est le cathétérisme veineux surrénal. Il consiste en l'introduction de cathéters dans la veine cave inférieure jusqu'aux veines surrénales pour prélever du sang dans les deux effluents surrénaux et dans la veine cave. On mesure l'aldostérone et le cortisol. La mesure du cortisol permet de vérifier que le cathétérisme des veines surrénales a été sélectif : l'examen n'est valide que si le rapport de concentration du cortisol entre veine cave et veine surrénale dépasse un seuil de sélectivité (généralement ≥ 2) des deux côtés. Si cette condition est remplie, on compare le rapport aldostérone sur cortisol entre les deux veines surrénales ; le cathétérisme est latéralisé si ce rapport dépasse un seuil de latéralisation (généralement ≥ 4).

Cet examen, difficile et invasif, doit être réalisé par un opérateur entraîné. Il est mal standardisé. L'interprétation des résultats est variable selon les équipes avec des seuils de sélectivité et de latéralisation qui fluctuent considérablement en fonction des différents centres.[6]

Formes familiales

Plus de 90 % des hyperaldostéronismes primaires sont apparemment sporadiques, mais quatre formes familiales autosomiques dominantes ont été décrites :

– l'hyperaldostéronisme familial de type 1 (FH1) aussi appelé *Glucocorticoid Remediable Aldosteronism* ou hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone ; il est dû à un gène hybride *CYP11B1/CYP11B2* ;

– l'hyperaldostéronisme familial de type 2 (FH2), défini par la présence d'au moins deux cas d'hyperaldostéronisme primaire chez des apparentés du premier degré ; le gène en cause n'a pas été identifié ;

– l'hyperaldostéronisme familial de type 3 (FH3), décrit en 2011 dans quelques familles ; le gène muté est *KCNJ5* qui code un canal potassique appelé Kir3.4 ; le phénotype est variable ;

– l'hyperaldostéronisme familial de type 4 (FH4), décrit très récemment, lié à une mutation du gène *CACNA1D* qui code un canal calcique.

Ces formes familiales constituent moins

TABLEAU

Effet des médicaments sur les dosages de rénine et d'aldostérone et délai de sevrage afin d'effectuer les dosages de rénine active et d'aldostérone sans interférence médicamenteuse

	Taux de rénine	Taux d'aldostérone	Effet sur le RAR	Délai de sevrage
Bêtabloquants	↓↓	↓	↑	2 semaines
Diurétiques	↑	↑↑	↓	2 à 4 semaines
Spironolactone Éplérénone	↑	↑↑	↓	6 semaines
IEC	↑	↓	↓	2 semaines
ARA II	↑	↑↑	↓	2 semaines
Inhibiteurs calciques dihydropyridines	↑	→↑	↓	2 semaines
Inhibiteurs de la rénine	↑	↓	↓	6 semaines
AINS	↓↓	↓	↑	2 semaines
Estrogènes de synthèse	↓	→	↑	6 semaines

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; **ARA II :** antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; **IEC :** inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; **RAR :** rapport aldostérone-rénine.

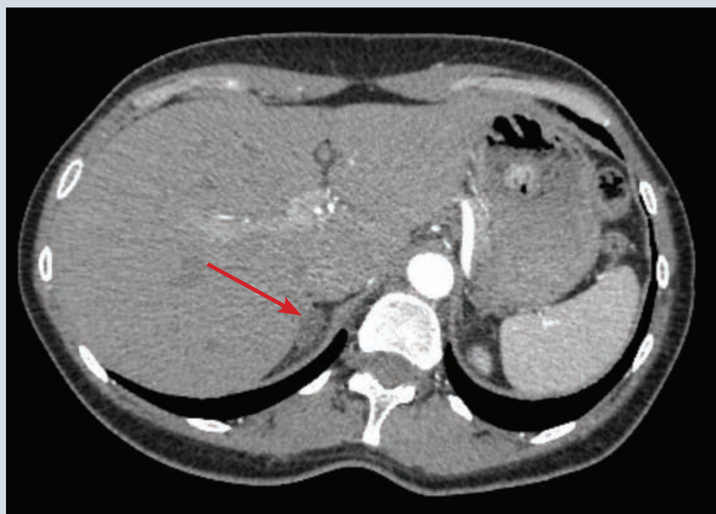


FIGURE 2 **Tomodensitométrie d'un adénome producteur d'aldostérone avec nodule surrénal droit de 17 mm de grand axe et de densité de 4 UH.**

En pratique

- Rechercher un hyperaldostéronisme primaire chez tout patient ayant une hypertension artérielle sévère ou associée à une hypokaliémie.
- L'absence d'hypokaliémie ne permet pas d'éliminer un hyperaldostéronisme primaire.
- Faire des dosages de rénine et d'aldostérone après interruption des médicaments pouvant interférer.
- Plus de 40 % des patients ayant des surrénales normales ou hyperplasiques sur la tomodensitométrie ont une sécrétion unilatérale d'aldostérone et peuvent bénéficier d'une surrénalectomie.
- Après surrénalectomie, l'hypertension est guérie dans 40 % des cas. En revanche, il y a une amélioration du contrôle tensionnel et une diminution des traitements dans 80 % des cas.

de 10 % des hyperaldostéronismes primaires, mais la découverte des gènes responsables a conduit à des avancées majeures dans la compréhension de la pathogénie de l'hyperaldostéronisme primaire.

Histoire naturelle

Plusieurs études ont montré que, à pression artérielle égale, les complications cardiovasculaires sont plus fréquentes dans l'hyperaldostéronisme primaire que dans l'hypertension artérielle essentielle. Les patients ayant un hyperaldostéronisme primaire ont une masse ventriculaire gauche plus élevée, une dysfonction diastolique plus fréquente, et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de fibrillation atriale par comparaison à des hypertendus essentiels appariés sur le niveau de pression artérielle, la durée de l'hypertension, l'âge et le sexe. Au niveau rénal, plusieurs études ont montré qu'une concentration élevée d'aldostérone était associée à une réduction du débit de filtration glomérulaire.[7]

Traitement de l'hyperaldostéronisme primaire

Il a trois objectifs : le contrôle de la kaliémie, la guérison de l'hypertension ou l'amélioration de son contrôle, et la réduction de l'hypersécrétion d'aldostérone.

Traitement chirurgical

Chez les patients ayant un hyperaldostéronisme primaire unilatéral, le traitement le plus logique pour atteindre ces objectifs est la suppression de l'hypersécrétion d'aldostérone par la surrénalectomie.

La laparoscopie est la voie d'abord de référence en raison de sa faible morbidité et de séjours hospitaliers plus courts.

La surrénalectomie normalise la kaliémie et abolit l'hypersécrétion d'aldostérone chez plus de 90 % des patients ayant un hyperaldostéronisme primaire unilatéral. Le taux de guérison de l'hypertension est de 42 % dans les séries de plus de 70 patients.[8] Lorsque la surrénalectomie ne guérit pas l'hypertension, elle apporte une réduction de la pression artérielle systolique de -25 à -40 mmHg, associée ou non à une réduction du score de traitement (généralement -1 à -2 classes de médicaments). Si l'on prend en compte la guérison et l'amélioration, 74 à 100 % des patients tirent un bénéfice tensionnel de l'intervention.[5]

Traitement médical

À court terme, les objectifs thérapeutiques peuvent être atteints par la prescription de spironolactone à la dose de 1 à 2 mg/kg/j. À long terme, cet antagoniste minéralo-corticoïde peu spécifique entraîne de nombreux effets secondaires (gynécomastie, impuissance, mastodynies, dysménorrhée), dont la fréquence et l'intensité dépendent de la dose. L'éplérénone est également un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde. Il n'a pas de propriété antiandrogénique.[9] Cependant, l'éplérénone est moins efficace que la spironolactone et n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France dans l'hypertension artérielle.

Si ces antagonistes sont inefficaces ou mal tolérés en monothérapie, il faut dissocier l'objectif kaliémique et l'objectif tensionnel. Le premier est atteint par de faibles doses d'antagonistes minéralo-corticoïdes ou d'amiloride, le second par une combinaison des antihypertenseurs usuels avec notamment des diurétiques thiazidiques et des inhibiteurs calciques.

D'autres molécules ont été étudiées ces dernières années comme les inhibiteurs de l'aldostérone synthase[10] et de nouveaux antagonistes du récepteur minéralocorticoïdes[11], mais à ce jour elles ne sont pas commercialisées. •

L. Amar déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire touche 6 % des patients hypertendus. Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient ayant une hypertension artérielle sévère, résistante, ou associée à une hypokaliémie. Le test de dépistage consiste en la mesure du rapport aldostérone sur rénine. Devant une élévation de ce rapport, le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est confirmé devant une élévation des concentrations d'aldostérone basale plasmatique et/ou urinaire ou l'absence de suppression de l'aldostérone lors de tests dynamiques (notamment le test de charge sodée intraveineuse). La tomodensitométrie a pour but de s'assurer de l'absence de carcinome surrénal et d'étudier la morphologie des surrénales. Le caractère uni- ou bilatéral de la sécrétion d'aldostérone repose sur la réalisation d'un cathétérisme des veines surrénales. Devant une forme unilatérale, le traitement consiste en une surrénalectomie avec une guérison de l'hypertension dans 42 % des cas, une amélioration dans 40 % des cas, et une guérison de l'hypokaliémie et des anomalies hormonales dans la quasi-totalité des cas. Devant une forme bilatérale ou chez des patients ne souhaitant pas se faire opérer, le traitement repose sur la spironolactone le plus souvent à des doses de 25 ou 50 mg associée à d'autres antihypertenseurs, de type diurétiques ou inhibiteurs calciques.

SUMMARY Primary aldosteronism

Primary aldosteronism affects 6% of hypertensive patients. The diagnosis should be suspected in any patient with severe or resistant hypertension or hypertension associated with hypokalemia. The screening test consists on the assessment of the aldosterone to renin ratio. In case of an elevated ratio, the diagnosis of primary aldosteronism is confirmed by either elevated concentrations of basal plasma and/or urinary aldosterone or absence of suppression of aldosterone during dynamic test (including the saline infusion test). CT aims to ensure the absence of adrenal carcinoma and to study the morphology of the adrenals. The unilateral or bilateral type of aldosterone secretion is based on the realization of an adrenal venous sampling. When the hypersecretion is unilateral, the treatment consists of adrenalectomy leading to cure of hypertension in 42% of cases, improvement in 40% of cases. For patient with bilateral disease or who don't want to undergo surgery, treatment is based on spironolactone usually at doses of 25 or 50 mg in combination with other antihypertensives drugs such as diuretics or calcium channel blockers.

RÉFÉRENCES

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266-81.
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006;48:2293-300.
3. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1797-804.
4. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. J Hypertens 2007;25:1433-42.
5. Steichen O, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. Horm Metab Res 2012;44:221-7.
6. Lethielleux G, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O. Influence of diagnostic criteria on the interpretation of adrenal vein sampling. Hypertension 2015;65:849-54.
7. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet 1998;352:1252-6.
8. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wangberg B. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. Br J Surg 2015;102:307-17.
9. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
10. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin PF. Hormonal effects of the new direct aldosterone synthase inhibitor, LCI699, in patients with primary aldosteronism. J Hypertension 2010;28:E226-E7.
11. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2013;34:2453-63.

DYSPLASIE FIBROMUSCULAIRE ACCESSIBLE À UNE ANGIOPLASTIE OU ATTEINTE ATHÉROMATEUSE FAISANT PRIVILÉGIER LE TRAITEMENT DU RISQUE VASCULAIRE ?

Sténoses artérielles rénales

Pierre Lantelme, Brahim Harbaoui, Pierre-Yves Courand
Fédération de cardiologie Croix-Rousse – Lyon Sud, Hospices civils de Lyon, 69004, Lyon, France ; université Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France.
pierrelantelme@hotmail.com

La sténose des artères rénales est arbitrairement définie comme une réduction du diamètre de 60 %. Pourquoi s'y intéresser dans l'hypertension artérielle ? Il s'agit d'une situation fréquente puisqu'elle est retrouvée dans 1 à 5 % des hypertensions[1] et sa prévalence augmente avec l'âge ; elle peut être en cause dans l'élévation tensionnelle comme l'ont démontré les expériences animales de Goldblatt dans les années 1930. L'hypertension artérielle rénovasculaire se définit comme une hypertension artérielle secondaire à la sténose de l'artère rénale. Au-delà de la simple présence d'une réduction de calibre de l'artère rénale, il y a la question fondamentale de l'imputabilité de l'hypertension à cette sténose qui fait toute la difficulté à la fois du diagnostic et de la prise en charge. L'hypertension rénovasculaire est une cause fréquente d'hypertension artérielle secondaire et d'hypertension réfractaire.[2]

Physiopathologie

Le système rénine-angiotensine est directement impliqué dans la physiopathologie de l'hypertension rénovasculaire et de ses conséquences cardiovasculaires. Expérimentalement, la réduction de la pression en aval de la sténose stimule la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire ; l'activation du système rénine-angiotensine qui en résulte augmente la pression de perfusion rénale du rein sténosé au prix d'une hypertension artérielle systémique. Les expériences chez l'animal ont bien montré toutefois que cette activation est transitoire et que par la suite l'hypertension artérielle devient essentiellement volo-dépendante sans hyperactivité décelable du système rénine-angiotensine. Cela est retrouvé en pratique clinique car si une hypokaliémie est un élément d'orientation classique, l'hyperaldostéronisme secondaire est rarement retrouvé. Contrairement à d'autres formes d'hypertension artérielle secondaires, les dosages hormonaux sont ainsi plus utilisés pour écarter d'autres formes d'hypertension artérielle secondaires et notamment les hyperaldostéronismes primaires que pour étayer le diagnostic.

Il est important de distinguer deux types de sténose de l'artère rénale, la dysplasie fibromusculaire relativement rare (10 % des cas) et la sténose athéromateuse des artères rénales beaucoup plus fréquente (90 %), qui ont des mécanismes, des présentations cliniques et des implications pratiques très différentes bien que leur dépistage partage un objectif commun, à savoir l'amélioration du contrôle tensionnel et, au-delà, du pronostic cardiovasculaire. Des exemples typiques de ces deux formes de sténose sont reproduits dans la figure (*v.* p. 823).

Tableau clinique et pronostic

Dysplasie fibromusculaire

La dysplasie fibromusculaire est un groupe hétérogène de maladies non athéromateuses et non inflammatoires de la paroi des artères rénales, digestives et cérébrales, d'origine inconnue. Observée essentiellement chez la femme entre 30 et 50 ans, elle est probablement multifactorielle, avec en particulier une composante génétique et une exposition fréquemment retrouvée au tabac. La classification angiographique s'est substituée à la classification histologique pour des raisons opérationnelles. La forme la plus classique est multifocale, en collier de perles. La dysplasie fibromusculaire peut avoir des conséquences graves du fait de la sévérité de l'hypertension artérielle qui lui est associée et également du fait des complications neurologiques en rapport avec l'atteinte des vaisseaux cérébraux qu'il est donc important de dépister : dissection, rupture d'anévrisme, accident vasculaire cérébral (AVC).

> Point essentiel : une hypertension artérielle associée à une dysplasie fibromusculaire est *a priori* une hypertension rénovasculaire.

Sténose athéromateuse des artères rénales

Elle partage les mêmes facteurs de risque que les autres localisations de l'athérome, et est le plus souvent rencontrée chez l'homme à risque cardiovasculaire ayant volontiers d'autres localisations athéromateuses. Dans sa forme caractéristique elle est de localisation ostiale (*v.* figure). Avant d'être une cause potentielle d'hypertension artérielle, et c'est là une différence majeure par rapport à la dysplasie fibromusculaire, la sténose de l'artère rénale athéromateuse est un marqueur de risque cardiovasculaire extrêmement puissant. Ainsi la sténose athéromateuse de l'artère rénale augmente considérablement le risque coro-

narien.[3] Elle est également associée à un risque accru d'AVC et d'insuffisance rénale. La principale conséquence de la mise en évidence d'une sténose athéromateuse de l'artère rénale est donc de bien reconnaître ces patients comme étant à haut risque cardiovasculaire et de déclencher des mesures appropriées : dépistage d'autres localisations d'athérome et intensification des mesures de prévention.

> Point essentiel : une hypertension artérielle associée à une sténose athéromateuse de l'artère rénale n'est pas *a priori* une hypertension rénovasculaire.

La présentation clinique est variable. L'hypertension artérielle est souvent sévère ou récemment aggravée, voire réfractaire. Le contexte – femme jeune ou patient plus âgé athéromateux – permet d'évoquer la forme anatomique en cause. À l'examen clinique on recherche le classique souffle systolo-diastolique (en fait rarement entendu en diastole) sur la ligne qui va de la xiphoïde à l'ombilic. Biologiquement, l'hypokaliémie satellite d'un hyperaldostéronisme et une insuffisance rénale, surtout si elle est déclenchée par un bloqueur du système rénine-angiotensine, sont des éléments classiques qui doivent faire évoquer le diagnostic. Plus rarement, des tableaux d'œdème aigu du poumon brutaux, « flashs », peuvent traduire des sténoses bilatérales des artères rénales.

Moyens diagnostiques

Les étapes classiques du diagnostic d'une hypertension rénovasculaire ont longtemps été de faire le diagnostic de la sténose et de rechercher des éléments d'imputabilité pour rattacher l'hypertension artérielle à la sténose. Compte tenu des données des essais récents sur la sténose athéromateuse de l'artère rénale *(v. infra)*, on peut quasiment résumer actuellement la deuxième étape à l'analyse du contexte clinique *(v. supra)* et de l'aspect des lésions. Dans un contexte de dysplasie fibromusculaire, l'hypertension artérielle rénovasculaire peut être retenue « par défaut », alors que dans un contexte polyvasculaire une sténose athéromateuse de l'artère rénale n'est habituellement pas responsable d'une hypertension rénovasculaire. La démarche diagnostique s'est ainsi simplifiée en étant actuellement centrée sur le diagnostic positif morphologique.

L'examen de première intention est l'écho-Doppler des artères rénales. Cet examen non invasif, non irradiant, doit être pratiqué par un opérateur entraîné. Son coût est faible et sa rentabilité diagnostique importante. Le radiologue cherche des signes directs de sténose de l'artère rénale comme l'accélération du flux (> 2 m/s) ou des turbulences ; il cherche également des signes indirects comme la perte du pic systolique précoce ou des indices de résistance abaissés. Il permet également d'analyser la morphologie des reins et apporte ainsi, avec l'analyse hémodynamique, des éléments fonctionnels complémentaires à l'analyse du degré de sténose. Cet examen est de réalisation difficile, voire impossible chez les patients obèses ; il ne permet habituellement pas d'analyser les artères polaires. En revanche, il peut être facilement répété notamment dans le suivi d'une revascularisation.

Les examens de confirmation sont la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

La TDM nécessite l'injection rapide de produit de contraste, les acquisitions sont très courtes (5-10 sec) et le temps total d'examen ne dépasse pas 10 minutes. La résolution spatiale est excellente (de l'ordre de 0,5 mm) et assez peu sensible aux artefacts respiratoires. La TDM permet une bonne visualisation des sténoses en 3D et facilite la stratégie thérapeutique avant une éventuelle angioplastie. Elle permet également la visualisation des reins et des glandes surrénales, ce qui peut être intéressant dans la recherche d'autres formes secondaires d'hypertension artérielle. Il est nécessaire de préciser sur la prescription si une recherche de nodule surrénalien est requise car cela modifie le protocole d'examen. La TDM a néanmoins des limites : elle est gênée par la présence de calcifications et ne fournit aucune information hémodynamique. Bien entendu, cet examen est irradiant et la néphrotoxicité des produits de contraste en limite

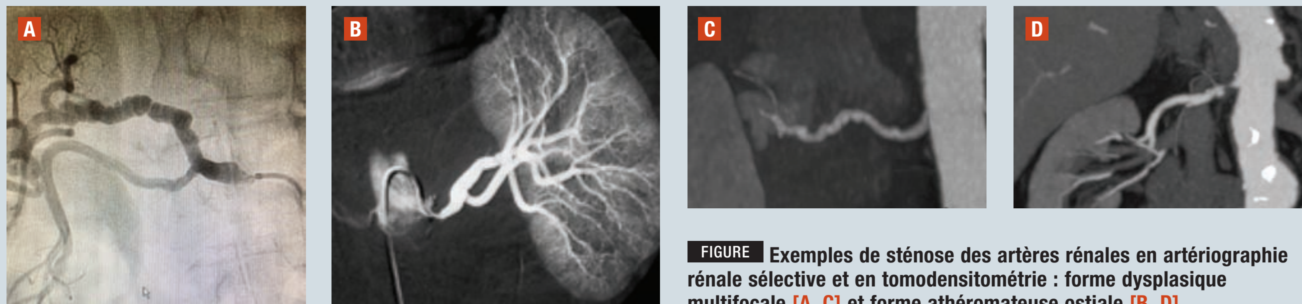


FIGURE **Exemples de sténose des artères rénales en artériographie rénale sélective et en tomodensitométrie : forme dysplasique multifocale [A, C] et forme athéromateuse ostiale [B, D].**

TABLEAU

Avantages, inconvénients et limites des différentes techniques d'imagerie utilisées dans le diagnostic des sténoses de l'artère rénale

	Écho-Doppler	TDM multibarettes	IRM
Avantages	Coût faible : 100 € Innocuité Morphologie et fonction Pas de contrindication	Coût moyen : 200 € Morphologie 3D Résolution spatiale haute Étude des surrénales	Produit non néphrotoxique (Gd) Morphologie 3D Non irradiant Calcifications non gênantes
Inconvénients	Opérateur-dépendant Patient-dépendant Limité aux artères et reins	Iode (IRC) Calcifications (degré sténose) Sujet obèse	Coût élevé : 400 € Résolution spatiale < TDM Contre-indications spécifiques Pas d'examen des stents
Limites	Sujet jeune, mince Suivi (stent)	Sujet tout venant Suivi (stent) Cartographie pré-opératoire	Patient ayant une IRC Suivi (non stent) Cartographie pré-opératoire

Gd : gadolinium ; **IRC :** insuffisance rénale chronique ; **IRM :** imagerie par résonance magnétique ; **TDM :** tomodensitométrie.

l'utilisation en cas d'insuffisance rénale.
L'IRM nécessite des acquisitions assez longues (20-30 s) avec injection de gadolinium pendant lesquelles le patient doit pouvoir tenir une apnée. La durée totale de l'examen est de 30 minutes. L'IRM n'est pas irradiante et n'utilise pas de produit néphrotoxique ; elle n'est pas gênée par les calcifications et permet donc l'analyse des sténoses calcifiées aussi bien que des autres. Sa résolution spatiale est moins bonne que celle de la TDM et peut conduire à sous-diagnostiquer des lésions dysplasiques ou à ne pas voir des artères polaires. C'est un examen qui a par ailleurs une forte tendance à la surestimation du degré des sténoses. Il devient impossible en cas de présence d'un stent, ce qui n'est pas le cas de la TDM. L'IRM est l'examen à privilégier chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée (clairance supérieure à 30 mL/min), en utilisant des produits de dernière génération pour limiter le risque de fibrose systémique néphrogénique. Chez l'insuffisant rénal, des acquisitions sans injection de produit de contraste peuvent également être utilisées, avec des résultats toutefois moins performants que ceux qui sont habituellement obtenus avec injection de gadolinium. Les avantages et inconvénients de chaque technique sont résumés dans le tableau ci-dessus.

L'artériographie reste en 2015 la méthode de référence du diagnostic de sténose des artères rénales. Elle offre la meilleure résolution. C'est une technique invasive qui est habituellement réalisée lorsqu'une revascularisation a été programmée et beaucoup plus rarement à titre diagnostique seul. Elle pourrait être utilement complétée dans le futur par des techniques de mesures de la pression intrarénale par guide de pression (FFR) pour apporter des informations sur le caractère ischémiant d'une sténose et permettre une sélection plus juste des cas où une revascularisation reste intéressante à l'instar de ce qui est fait en coronarographie.[4]

Prise en charge et surveillance

La stratégie thérapeutique, notamment en matière de revascularisation, est très différente pour la dysplasie fibromusculaire et la sténose athéromateuse de l'artère rénale.

En présence d'une dysplasie fibromusculaire

La revascularisation par angioplastie, habituellement au ballon seul, est discutée de principe dans l'espoir d'améliorer, voire de guérir l'hypertension artérielle même si cet espoir ne concerne qu'un patient sur trois environ.[5]

Deux éléments sont très importants à prendre en considération pour en évaluer le bénéfice potentiel :
– la forme anatomique car, selon que les lésions sont plutôt diffuses ou au contraire focales, le bénéfice ne sera pas le même (bénéfice supérieur attendu en cas de forme focale) ;
– l'âge du patient et l'ancienneté de l'hypertension artérielle, les résultats étant d'autant meilleurs que l'âge est précoce.[5]

Dans des formes anatomiques complexes la chirurgie peut être discutée. La dysplasie fibromusculaire reste une pathologie hétérogène où le traitement médical conserve une place importante et pour laquelle nous manquons d'essais randomisés.

En présence d'une sténose athéromateuse de l'artère rénale

La majorité de ces sténoses ne sont pas en cause dans l'hypertension artérielle et les examens morphologiques ne permettent pas de juger du retentissement fonctionnel d'une lésion ; on sait en effet qu'il n'y a pas de strict parallélisme entre la sévérité angiographique d'une sténose et son caractère ischémiant. Les essais randomisés qui ont entrepris de répondre à la question du bénéfice de l'angioplastie dans les sténoses de l'artère rénale ont

donc inclus des patients ayant une sténose athéromateuse de l'artère rénale et probablement très peu d'authentiques hypertensions artérielles rénovasculaires. Dans ces conditions, le résultat est sans ambiguïté et a récemment été repris dans une méta-analyse : la revascularisation n'améliore ni le pronostic ni le contrôle tensionnel par rapport au traitement médical. Elle permet simplement une diminution très modeste, bien que significative dans cette méta-analyse, du nombre de traitements.[6] Les deux conclusions claires pour la pratique clinique sont qu'il ne faut pas revasculariser largement les sténoses athéromateuses de l'artère rénale et qu'il est sûr de gérer ces patients avec un traitement médical optimal incluant un bloqueur du système rénine-angiotensine. Est-ce vraiment une surprise ? Pas vraiment, pour deux raisons essentielles : nous sommes totalement incapables d'identifier parmi les sténoses celles qui étaient responsables d'hypertension artérielle et comment escompter un bénéfice en mettant un « stent » sur une plaque d'athérome sans conséquence hémodynamique ; le diagnostic est souvent fait chez des patients âgés à un stade où même en présence d'une vraie hypertension rénovasculaire d'origine athéromateuse, les lésions de néphro-angiosclérose sont déjà avancées et en grande partie irréversibles. L'étude CORAL[7] publiée en 2014 nous aide à préciser ce qu'est le traitement médical optimal. Il s'agit du plus grand essai randomisé sur l'angioplastie des sténoses athéromateuses de l'artère rénale à ce jour incluant prêt de 1 000 patients.[7] Une stratégie de traitement médical optimal était comparée à la même stratégie associée à un *stenting*. Les enseignements de cette étude sont qu'au-delà d'une différence mineure de pression artérielle entre les deux bras, le stent n'améliore pas le pronostic des patients (pas d'effet sur le critère composite de jugement associant des critères de morbi-mortalité cardiovasculaire et rénale) ; d'autre part, dans le bras contrôle, le taux d'événements cardiovasculaires était particulièrement bas eu égard au niveau de risque élevé des patients (population âgée et à forte prévalence de diabète et d'insuffisance rénale) en faveur d'une efficacité de la prise en charge médicamenteuse. Ainsi, le traitement de type « CORAL » basé sur l'utilisation systématique d'un bloqueur du système rénine-angiotensine, d'un antiagrégant plaquettaire et d'une statine, plus ou moins associé à un diurétique et à un antagoniste calcique, doit être le socle de la prise en charge de ces patients. Vis-à-vis de l'emploi d'un bloqueur du système rénine-angiotensine, deux précautions sont importantes à rappeler : l'emploi de petites doses au démarrage du traitement et la surveillance rigoureuse de la fonction rénale à chaque augmentation de dose et au cours du suivi.

L'angioplastie n'a-t-elle plus aucune place ? Si, probablement. Il existe en effet des patients à très haut risque soit rénal, soit cardiovasculaire qui ont souvent été exclus de ces essais et chez qui la revascularisation reste justifiée : ischémie rénale sévère, lésion pré-occlusive, sténoses bilatérales, œdèmes aigus flashs… Ces situations sont peu nombreuses et ne seront jamais évaluées dans des essais randomisés de grande ampleur, mais le bon sens doit l'emporter… Dans ces cas, l'angioplastie recourt habituellement au *stenting* de la lésion.

L'autre élément très important, en particulier s'il n'y a pas eu de geste de revascularisation, est la surveillance de la fonction rénale, de la sténose et de son retentissement par écho-Doppler pour dépister une aggravation de la sténose ou une souffrance du rein qui conduit à reconsidérer l'option thérapeutique.

Conclusion

La découverte d'une sténose de l'artère rénale est fréquente dans un contexte d'hypertension artérielle. Il est important d'en distinguer les deux formes essentielles, la dysplasie fibromusculaire et la sténose athéromateuse de l'artère rénale. Les implications sont en effet très différentes. Si la revascularisation est largement discutée dans la dysplasie fibromusculaire, sa place s'est considérablement réduite dans la sténose athéromateuse de l'artère rénale et c'est au contraire le traitement du risque cardiovasculaire qui doit être privilégié. •

P. Lantelme déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour Saint-Jude et Medtronic en 2014, et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Servier et Medtronic en 2014.
B. Harbaoui déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
P.-Y. Courand déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Bouchara-Recordati, MSD, Menarini et Servier.

RÉFÉRENCES

1. **Derkx FH, Schalekamp MA.** Renal artery stenosis and hypertension. Lancet 1994; 344:237-9.
2. **Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al.** Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. Presse Med 2014;43:1325-31.
3. **Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Friberg P.** Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. J Hypertens 1999;17:1743-50.
4. **Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, et al.** Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2010;3:537-42.
5. **Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF.** Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2010;56:525-32.
6. **Riaz IB, Husnain M, Riaz H, et al.** Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. Am J Cardiol 2014;114:1116-23.
7. **Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al.**; the CORAL investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 2014;370:13-22.

RÉSUMÉ Sténoses artérielles rénales

Une sténose de l'artère rénale est retrouvée chez 1 à 2 % des sujets hypertendus. Son diagnostic positif repose sur l'écho-Doppler en première intention, suivi d'un test de confirmation qui est soit la tomodensitométrie, soit l'imagerie par résonance magnétique. Quand le diagnostic est affirmé, le clinicien doit se poser trois questions : 1) quelle est la forme anatomique entre une dysplasie fibromusculaire et une sténose de l'artère rénale athéromateuse ? 2) quelle est la relation entre la sténose et l'hypertension avec deux situations opposées ; en présence d'une dysplasie fibromusculaire, l'hypertension peut lui être imputée *a priori*, alors que ce n'est pas le cas pour la sténose de l'artère rénale athéromateuse ; 3) y a-t-il une indication de revascularisation avec, là encore, deux situations opposées ; l'angioplastie rénale guérit environ un tiers des patients avec une dysplasie fibromusculaire et améliore le contrôle tensionnel chez bon nombre d'autres ; elle doit être discutée dans ce contexte. En revanche, dans les sténoses athéromateuses de l'artère rénale, plusieurs essais randomisés ont montré que la revascularisation rénale amenait un bénéfice limité, si tant est qu'il y en ait un, sur la pression artérielle, mais, surtout, elle ne procurait aucun bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires. Dans ce contexte, la revascularisation doit donc être limitée à des cas très sélectionnés alors que, dans tous les cas, il faut optimiser la prévention cardiovasculaire en recourant largement aux bloqueurs du système rénine-angiotensine, aux statines et à l'aspirine. Quelle que soit la prise en charge, les patients ayant une sténose de l'artère rénale doivent être surveillés à la fois sur le plan rénal pour dépister une re-sténose ou une altération de la fonction, et sur le plan cardiovasculaire pour dépister des complications particulièrement dans le contexte d'une sténose de l'artère rénale athéromateuse.

SUMMARY Renal artery stenosis

Renal artery stenosis (RAS) is found in 1 to 2% of all hypertensive patients. Its diagnosis involves as a first step Doppler ultrasound and as a confirmatory test, CT scan or MRI. When the diagnosis is confirmed, three questions should be addressed by the clinician: 1) the anatomical form that is, fibromuscular dysplasia (FD) or atherosclerotic RAS (ARAS); 2) the potential relation between RAS and hypertension with major differences according to the two main etiologies; in the presence of FD, hypertension is *a priori* related to the stenosis while it is not the case with ARAS; 3) is there an indication for revascularization with again two opposite situations. Renal angioplasty may cure up to one third of patients with FD and improve blood pressure control in some others and has thus to be discussed in this clinical context. On the contrary, several randomized trials have shown that the blood pressure benefit of renal revascularization is limited if any in ARAS and, above all, not associated with an improvement of cardiovascular and renal outcomes. Renal angioplasty should thus be restricted to highly selected patients while in all cases, cardiovascular prevention should be intensified, based on renin angiotensin system blockers, statins, and aspirin use. Whatever the management, these patients should be followed both on the renal side to detect restenosis or renal impairment, and on other cardiovascular complications particularly in the presence of ARAS.

RARES MAIS À ÉVOQUER CHEZ TOUT JEUNE PATIENT AYANT UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANT AU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Phéochromocytome et paragangliome

Anne-Paule Gimenez-Roqueplo
Service de génétique, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris, France.
anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr

Les phéochromocytomes et les paragangliomes ont la même origine embryologique, le neuro-ectoderme. Le terme « paragangliome » définit une tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine extrasurrénal, du système nerveux sympathique ou parasympathique, le terme « phéochromocytome » étant réservé aux paragangliomes fonctionnels développés aux dépens de cellules chromaffines de la médullo-surrénale (fig. 1). Les paragangliomes associés au système sympathique sont localisés dans la région thoraco-abdomino-pelvienne. Souvent fonctionnels, ils sécrètent des catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline). Les paragangliomes associés au système parasympathique se développent dans le cou et au niveau de la base du crâne et sont rarement fonctionnels. Environ 15 % des paragangliomes peuvent être malins et développer des métastases à distance d'un site paraganglionnaire (ganglions, os, foie, poumons). Les recommandations de prise en charge de l'*Endocrine Society* ont été publiées en 2014.[1] Les connaissances sur les phéochromocytomes et les paragangliomes ont été bouleversées par les progrès de la génétique qui ont un impact direct sur la prise en charge des patients atteints et de leur famille. On estime désormais que plus de 30 % des phéochromocytomes et paragangliomes sont d'origine génétique. Alors que les phéochromocytomes et paragangliomes sporadiques sont habituellement bénins et de croissance lente, les formes familiales sont souvent multiples, récidivantes et parfois malignes.

Circonstances de découverte

Les phéochromocytomes et les paragangliomes fonctionnels sont classiquement révélés par une labilité tensionnelle importante ou une symptomatologie évocatrice (céphalées, palpitations, sueurs), une hypertension artérielle résistante, un syndrome de masse, une complication cardiovasculaire (défaillance cardiaque ou syndrome de tako-tsubo), un incidentalome, ou diagnostiqués à l'occasion des examens prescrits chez un apparenté asymptomatique porteur d'une mutation sur un gène de prédisposition au phéochromocytome/paragangliome détectée par le dépistage génétique familial.

Explorations diagnostiques

Biologie

Les marqueurs circulants associés aux phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels sont les métabolites des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline sont converties respectivement en méthoxytyramine,

RÉSUMÉ Sténoses artérielles rénales

Une sténose de l'artère rénale est retrouvée chez 1 à 2 % des sujets hypertendus. Son diagnostic positif repose sur l'écho-Doppler en première intention, suivi d'un test de confirmation qui est soit la tomodensitométrie, soit l'imagerie par résonance magnétique. Quand le diagnostic est affirmé, le clinicien doit se poser trois questions : 1) quelle est la forme anatomique entre une dysplasie fibromusculaire et une sténose de l'artère rénale athéromateuse ? 2) quelle est la relation entre la sténose et l'hypertension avec deux situations opposées ; en présence d'une dysplasie fibromusculaire, l'hypertension peut lui être imputée *a priori*, alors que ce n'est pas le cas pour la sténose de l'artère rénale athéromateuse ; 3) y a-t-il une indication de revascularisation avec, là encore, deux situations opposées ; l'angioplastie rénale guérit environ un tiers des patients avec une dysplasie fibromusculaire et améliore le contrôle tensionnel chez bon nombre d'autres ; elle doit être discutée dans ce contexte. En revanche, dans les sténoses athéromateuses de l'artère rénale, plusieurs essais randomisés ont montré que la revascularisation rénale amenait un bénéfice limité, si tant est qu'il y en ait un, sur la pression artérielle, mais, surtout, elle ne procurait aucun bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires. Dans ce contexte, la revascularisation doit donc être limitée à des cas très sélectionnés alors que, dans tous les cas, il faut optimiser la prévention cardiovasculaire en recourant largement aux bloqueurs du système rénine-angiotensine, aux statines et à l'aspirine. Quelle que soit la prise en charge, les patients ayant une sténose de l'artère rénale doivent être surveillés à la fois sur le plan rénal pour dépister une re-sténose ou une altération de la fonction, et sur le plan cardiovasculaire pour dépister des complications particulièrement dans le contexte d'une sténose de l'artère rénale athéromateuse.

SUMMARY Renal artery stenosis

Renal artery stenosis (RAS) is found in 1 to 2% of all hypertensive patients. Its diagnosis involves as a first step Doppler ultrasound and as a confirmatory test, CT scan or MRI. When the diagnosis is confirmed, three questions should be addressed by the clinician: 1) the anatomical form that is, fibromuscular dysplasia (FD) or atherosclerotic RAS (ARAS); 2) the potential relation between RAS and hypertension with major differences according to the two main etiologies; in the presence of FD, hypertension is *a priori* related to the stenosis while it is not the case with ARAS; 3) is there an indication for revascularization with again two opposite situations. Renal angioplasty may cure up to one third of patients with FD and improve blood pressure control in some others and has thus to be discussed in this clinical context. On the contrary, several randomized trials have shown that the blood pressure benefit of renal revascularization is limited if any in ARAS and, above all, not associated with an improvement of cardiovascular and renal outcomes. Renal angioplasty should thus be restricted to highly selected patients while in all cases, cardiovascular prevention should be intensified, based on renin angiotensin system blockers, statins, and aspirin use. Whatever the management, these patients should be followed both on the renal side to detect restenosis or renal impairment, and on other cardiovascular complications particularly in the presence of ARAS.

RARES MAIS À ÉVOQUER CHEZ TOUT JEUNE PATIENT AYANT UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANT AU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Phéochromocytome et paragangliome

Anne-Paule Gimenez-Roqueplo
Service de génétique, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris, France.
anne-paule.gimenez-roqueplo@egp.aphp.fr

Les phéochromocytomes et les paragangliomes ont la même origine embryologique, le neuro-ectoderme. Le terme « paragangliome » définit une tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine extrasurrénal, du système nerveux sympathique ou parasympathique, le terme « phéochromocytome » étant réservé aux paragangliomes fonctionnels développés aux dépens de cellules chromaffines de la médullo-surrénale (fig. 1). Les paragangliomes associés au système sympathique sont localisés dans la région thoraco-abdomino-pelvienne. Souvent fonctionnels, ils sécrètent des catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline). Les paragangliomes associés au système parasympathique se développent dans le cou et au niveau de la base du crâne et sont rarement fonctionnels. Environ 15 % des paragangliomes peuvent être malins et développer des métastases à distance d'un site paraganglionnaire (ganglions, os, foie, poumons). Les recommandations de prise en charge de l'*Endocrine Society* ont été publiées en 2014.[1] Les connaissances sur les phéochromocytomes et les paragangliomes ont été bouleversées par les progrès de la génétique qui ont un impact direct sur la prise en charge des patients atteints et de leur famille. On estime désormais que plus de 30 % des phéochromocytomes et paragangliomes sont d'origine génétique. Alors que les phéochromocytomes et paragangliomes sporadiques sont habituellement bénins et de croissance lente, les formes familiales sont souvent multiples, récidivantes et parfois malignes.

Circonstances de découverte

Les phéochromocytomes et les paragangliomes fonctionnels sont classiquement révélés par une labilité tensionnelle importante ou une symptomatologie évocatrice (céphalées, palpitations, sueurs), une hypertension artérielle résistante, un syndrome de masse, une complication cardiovasculaire (défaillance cardiaque ou syndrome de tako-tsubo), un incidentalome, ou diagnostiqués à l'occasion des examens prescrits chez un apparenté asymptomatique porteur d'une mutation sur un gène de prédisposition au phéochromocytome/paragangliome détectée par le dépistage génétique familial.

Explorations diagnostiques

Biologie

Les marqueurs circulants associés aux phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels sont les métabolites des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline sont converties respectivement en méthoxytyramine,

normétanéphrine et métanéphrine) et la chromogranine A. La mesure des métanéphrines libres plasmatiques (préférentiellement réalisée en position couchée après 30 minutes de repos) ou des métanéphrines fractionnées urinaires (mesurées sur les urines de 24 heures et couplées à la mesure de la créatininurie) offre une sensibilité diagnostique proche de 100 %.

Imagerie

Les examens radiologiques avec injection de produit de contraste sont les plus performants pour le diagnostic. Le caractère hypervasculaire typique des phéochromocytomes et paragangliomes est évident à la tomodensitométrie (TDM) et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'angio-IRM (de la base du crâne à l'orifice supérieur du thorax) est la meilleure technique de détection et de caractérisation des paragangliomes cervicaux qui peuvent être associés dans les formes *SDHx*-dépendantes. Les localisations sous-diaphragmatiques sont dépistées par la TDM chez l'adulte et par l'IRM chez l'enfant.

L'imagerie fonctionnelle permet un examen du corps entier et la mise en évidence des lésions multiples, bénignes ou métastatiques. Selon leur taille, leur intensité de fixation et leur site, des tumeurs centimétriques, voire infracentimétriques peuvent être visualisées. La tomographie d'émission de positons (TEP/TDM) au ^{18}fluoro-désoxyglucose (^{18}F-FDG) est un examen important pour dépister les formes métastatiques de la maladie, en particulier dans le cas des phéochromocytomes/paragangliomes *SDHB*-dépendants où la sensibilité diagnostique est proche de 100 %.[2] La scintigraphie au ^{111}In-pentetréotide ou Octréoscan est un bon examen pour détecter les paragangliomes sus-diaphragmatiques. La scintigraphie à l'^{123}I-méta-iodobenzylguanidine (^{131}I-mIBG) a été longtemps l'examen de médecine nucléaire recommandé pour le diagnostic du phéochromocytome/paragangliome fonctionnel mais ses performances diagnostiques sont inférieures à celle de la radiologie pour le phéochromocytome et sa sensibilité est médiocre pour les paragangliomes. Elle est désormais réservée aux formes métastatiques dont les métastases pourraient être accessibles à la radiothérapie métabolique par l'^{131}I-mIBG.

Ces différentes imageries sont complémentaires. Ainsi dans le cas particulier du paragangliome héréditaire *SDHx*-dépendant, la séquence angio-IRM de la tête et du cou + TDM thoraco-abdomino-pelvien + Octréoscan a été validée et permet de détecter la totalité des lésions avec une sensibilité de 98,6 %.[3] L'ajout d'une TEP/TDM au ^{18}F-FDG est recommandé pour détecter les éventuelles métastases chez les sujets porteurs d'une mutation *SDHB*.

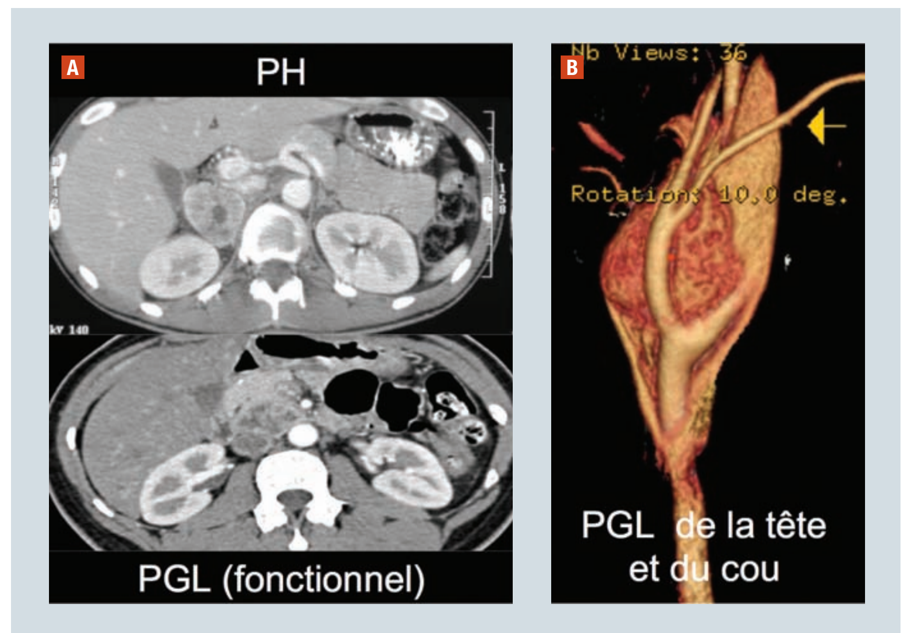


FIGURE 1 Imagerie du phéochromocytome (PH) et des paragangliomes (PGL).
A) Tomodensitométrie ; B) Imagerie par résonance magnétique.

Génétique

En 2014, une douzaine de gènes de prédisposition au phéochromocytome/paragangliome ont été identifiés (*v.* tableau).[4] Une mutation constitutionnelle est présente chez 11 à 13 % des patients ayant une présentation apparemment sporadique de la maladie (tumeur unique, non métastatique, sans histoire familiale ou lésions syndromiques associées) et chez plus de 30 % des patients atteints.[5] Les gènes *VHL, SDHB* et *SDHD* sont en cause dans plus de 80 % des mutations identifiées dans les formes génétiquement déterminées de la maladie. Alors qu'il n'y pas de critères histologiques validés pour le diagnostic de malignité à l'examen anatomo-pathologique de la tumeur primaire, il a été clairement établi que l'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB* est un facteur de risque de malignité et de mauvais pronostic. Ainsi, l'identification d'une mutation *SDHB* est désormais considérée comme un signal fort pour surveiller le patient de manière rapprochée, même en l'absence de métastase ou de nouvelle localisation après la première chirurgie.

Le test génétique est donc essentiel dans le diagnostic de la maladie car l'identification d'une mutation conduit à reconsidérer la prise en charge du patient de façon personnalisée et adaptée à son risque génétique. Le diagnostic génétique doit être discuté chez tous les patients. La priorisation des gènes testés dépend

TABLEAU **Principales formes génétiques de phéochromocytomes et paragangliomes et modalités de prise en charge**

Maladie *Gène de prédisposition*	**Premier dépistage**	**Surveillance**
Neurofibromatose type 1 *NF1*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle et examen cutané – Dosage des métanéphrines totales – Fond d'œil	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle et examen cutané tous les ans – Dosage des métanéphrines totales tous les ans – Fond d'œil tous les ans – TDM (ou IRM) abdominale en cas d'hypertension artérielle ou d'élévation des métanéphrines
Néoplasie endocrinienne de type 2 *RET*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales – TDM (ou IRM) abdominale – Dosage de la calcitonine plasmatique, de la calcémie et de la PTH – Échographie thyroïdienne	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales et du calcium tous les ans – Dosage de la calcitonine plasmatique tous les ans (en absence de thyroïdectomie prophylactique) – TDM (ou IRM) abdominale en cas d'hypertension artérielle ou d'élévation des métanéphrines
Maladie de von Hippel-Lindau *VHL*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales – TDM (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvienne – Fond d'œil – IRM du système nerveux central et de la moelle	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales tous les ans – Fond d'œil tous les ans – TDM (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvienne et échographie tous les ans en alternance – IRM du système nerveux central et de la moelle tous les 2 ans
Paragangliome héréditaire *SDHx (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2)*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales – Angio-IRM de la tête et du cou – TDM (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvienne – Octréoscan et/ou TEP au 18F-FDG (si mutation *SDHB*) et /ou TEP au 18F-F DOPA (si mutation *SDHD*)	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales tous les ans – IRM corps entier tous les 2 ou 3 ans
Phéochromocytome familial *TMEM127* *MAX*	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales – Angio-IRM de la tête et du cou – TDM (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvienne	– Examen clinique avec mesure de la pression artérielle – Dosage des métanéphrines totales tous les ans – IRM corps entier tous les 2 ou 3 ans

IRM : imagerie par résonance magnétique ; **PTH :** parathormone ; **TDM :** tomodensitométrie ; **TEP :** tomographie par émission de positons.

du tableau clinique et du phénotype biologique. L'algorithme décisionnel ainsi que les documents utilisés par les consultations et les laboratoires d'oncogénétique sont disponibles sur le site Internet de la Société française d'endocrinologie.[6] L'identification d'une mutation permet de proposer un dépistage génétique aux apparentés du premier degré et un dépistage clinique des tumeurs à un stade pré-symptomatique à chaque sujet porteur du génotype de prédisposition.

Traitement

Le traitement spécifique du phéochromocytome/paragangliome est l'exérèse chirurgicale, si possible précoce, qui doit être réalisée par une équipe entraînée. L'acte chirurgical est rendu difficile par le caractère hypervasculaire des tumeurs, par leurs rapports intimes avec les vaisseaux et le réseau vasculo-nerveux loco-régional, et par les décharges adrénergiques qui peuvent survenir à la mobilisation de la tumeur. L'acte chirurgical doit donc être encadré par une préparation médicale et une surveillance anesthésique spécialisée. Une préparation médicale de 10 à 14 jours est indiquée afin de normaliser la pression artérielle, le rythme cardiaque et la volémie. Elle repose sur le blocage des récepteurs alpha 2 adrénergiques couplé à une réhydratation hydro-électrolytique. Le traitement alphabloquant doit être mis en place progressivement. L'ajout d'un bêtabloquant est souvent nécessaire dans un deuxième temps pour contrôler la fréquence cardiaque.

Une surveillance au long cours est nécessaire pour détecter les éventuelles récurrences et métastases. Un premier contrôle postopératoire est programmé 3 à 6 mois après la chirurgie initiale. Il est fondé sur la mesure des marqueurs hormonaux, l'IRM (préférée chaque fois que possible à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne) et l'examen de médecine nucléaire ayant donné la meilleure information en préopératoire. Pour un phéochromocytome/paragangliome dont la taille était supérieure à 5 cm à l'examen anatomo-pathologique ou pour un phéochromocytome/paragangliome *SDHB*-dépendant, la surveillance ultérieure est programmée à 12 mois postopératoire, puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans pendant 10 ans, puis tous les 5 ans. Pour éviter les irradiations itératives, notamment chez les patients porteurs d'une mutation *SDHB*, un examen scintigraphique est proposé à 1 an, puis à 2 ans, puis tous les 5 ans et en cas d'anomalie à l'imagerie conventionnelle. Pour un phéochromocytome sporadique, sans hypersécrétion, ni métastases ni nouveau phéochromocytome/paragangliome diagnostiqué lors du premier bilan postopératoire, la surveillance peut être réduite à un contrôle biologique annuel, plus un contrôle par IRM à 1 an puis à 5 ans.

En cas de métastase(s) ou de nouvelle(s) localisation(s), le rythme de la surveillance doit être adapté à l'évolutivité. La prise en charge des tumeurs malignes (métastatique) doit être organisée de façon pluridisciplinaire dans le cadre du réseau national COMETE-CANCER, où une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale par webconférence est organisée de façon bimensuelle.[7]

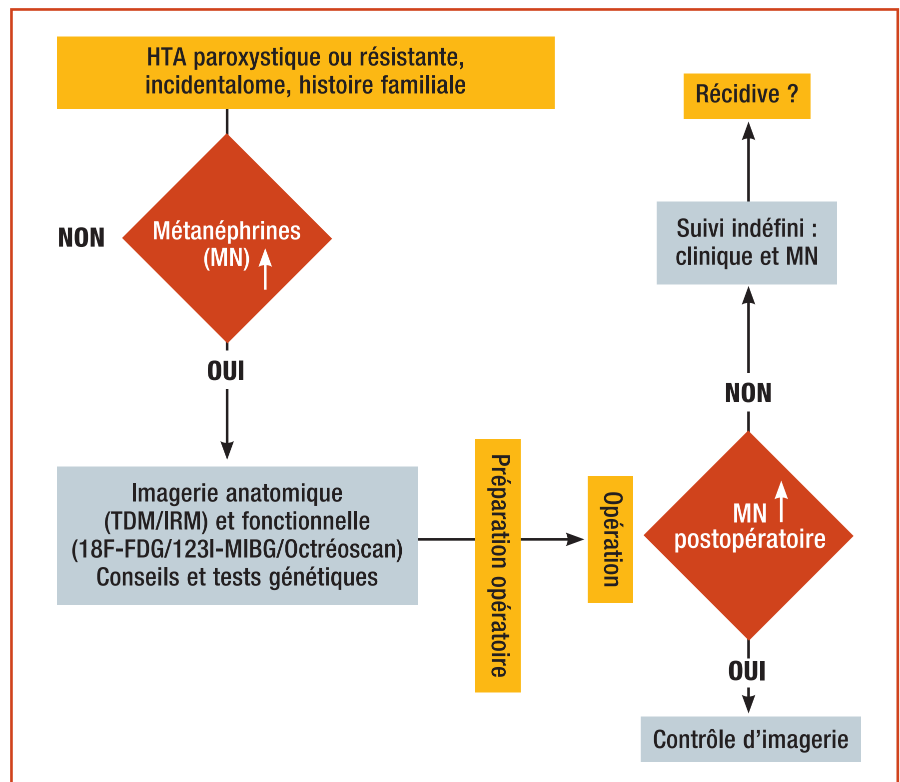


FIGURE 2 Prise en charge d'un phéochromocytome/paragangliome.
F-FDG : fluorodésoxyglucose ; **HTA :** hypertension artérielle ; **IRM :** imagerie par résonance magnétique ; **MIBG :** métaiodobenzylguanidine ; **MN :** métanéphrines.

Conclusion

Les phéochromocytomes et les paragangliomes sont des tumeurs neuroendocrines rares, responsables d'hypertension artérielle parfois sévère, dont les circonstances de découverte et les moyens du diagnostic doivent être connus par l'ensemble des médecins. Cependant leur prise en charge doit être confiée à des centres experts de la maladie bénéficiant de compétences multidisciplinaires en particulier pour les formes héréditaires et/ou malignes. •

A.-P. Gimenez-Roqueplo déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Phéochromocytome et parangangliome
Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels sont des causes classiques d'hypertension artérielle secondaire. Les modalités de leur prise en charge ont été modifiées ces dernières années par la découverte d'une douzaine de gènes de prédisposition faisant du phéochromocytome/paragangliome la tumeur neuro-endocrine la plus impactée par la génétique. Ainsi, tout jeune patient ayant une hypertension artérielle résistante doit se voir prescrire un dosage des métanéphrines totales. Le diagnostic est posé par l'association imagerie conventionnelle et imagerie nucléaire. Le test génétique doit être proposé à tous les patients car l'identification d'une mutation, présente chez plus de 30 % des cas, modifie leur prise en charge et permet un dépistage génétique familial. La prise en charge doit être réalisée dans un centre expert par une équipe multidisciplinaire entraînée, notamment pour les formes héréditaires ou métastatiques.

SUMMARY Pheochromocytoma and paraganglioma
Pheochromocytoma and functional paraganglioma (PH/PGL) are classical causes of secondary hypertension. The clinical practice guidelines for PH/PGL have been changed by the recent identification of a dozen of susceptibility genes. PH/PGL is the neuroendocrine tumor most affected by genetics. Total metanephrin should be measured in every young patient suffering of a resistant hypertension. The diagnosis is based on conventional imaging assciated with nuclear imaging. Genetic testing should be offered to every patient diagnosed for PH/PGL because the identification of a germline mutation, which is found in over 30% of the cases, will change his work-up and follow-up as well as offer the opportunity of a familial genetic testing in relatives. A specialized management is indicated, especially for patients with hereditary or metastatic PH/PGL, and should be performed in an expert center with a multidisciplinary team.

RÉFÉRENCES

1. **Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al.** Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915-42.
2. **Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, et al.** Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 2007;25: 2262-9.
3. **Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, et al.** Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E162-73.
4. **Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP.** Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. Nat Rev Endocrinol 2015;11:101-11.
5. **Brito JP, Asi N, Bancos I, et al.** Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/ paraganglioma: a systematic review. Clin Endocrinol 2014;82:338-45.
6. http://www.sfendocrino.org/article/249/recommandations
7. http://www.sfendocrino.org/categorie/53

UN LIEN À ÉVOQUER CHEZ TOUT PATIENT HYPERTENDU

Hypertension artérielle au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Jean-Philippe Baguet
Service de cardiologie, Groupe hospitalier mutualiste, 38028 Grenoble, France.
jp.baguet@ghm-grenoble.fr

L'hypertension artérielle est une pathologie très fréquente puisqu'elle affecte près d'un individu sur quatre. Sa prise en charge comprend, entre autres, la recherche d'une cause curable. Parmi les hypertensions secondaires, l'hypertension liée au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est reconnue depuis maintenant plus de 10 ans et intégrée « officiellement » dans la liste des causes d'hypertension artérielle fournie par les différentes recommandations nationales et internationales.[1]

Le SAOS est une pathologie dont la prévalence est élevée. Pour de nombreux auteurs et cliniciens, mais cela est encore débattu, il devrait également être mis au rang de facteur de risque cardiovasculaire. Il favorise la survenue d'une hypertension artérielle par de nombreux mécanismes et doit être évoqué chez tout patient hypertendu. La meilleure connaissance de sa physiopathologie et de ses conséquences devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients hypertendus, tant en termes diagnostique, pronostique que thérapeutique.

Genèse et diagnostic du SAOS

Ce syndrome est la conséquence d'un collapsus partiel ou complet des voies aériennes supérieures. Ce collapsus est favorisé par plusieurs situations : une morphologie faciale particulière (dont le rétrognatisme), des anomalies musculaires, une obésité (avec infiltration graisseuse de la paroi pharyngée), un encombrement du pharynx par de grosses amygdales ou des végétations, un tabagisme (source d'inflammation pharyngée), une prise d'hypnotique ou d'alcool (à l'origine d'une hypotonie musculaire) ou un diabète (neuropathie pharyngée).

Les conséquences de la répétition des épisodes de collapsus pharyngé sont principalement au nombre de quatre : une alternance de séquences désaturation-réoxygénation, des épisodes transitoires d'hypercapnie, des efforts respiratoires augmentés et la survenue de micro-éveils en fin d'événements respiratoires.

Le SAOS favorise l'agitation du sommeil avec réveils fréquents, nycturie, ronflements entrecoupés d'arrêts respiratoires, asthénie matinale, hypersomnolence diurne, troubles de concentration ou céphalées.

Le niveau de somnolence peut être quantifié par l'échelle d'Epworth et la probabilité de SAOS par le questionnaire de Berlin. Plusieurs outils de dépistage et de diagnostic du SAOS sont disponibles, de la simple oxymétrie nocturne (peu pertinente dans cette indication) à la polygraphie ventilatoire, en passant par l'oxymétrie associée à une canule nasale. L'examen de référence est la polysomnographie nocturne associant polygraphie respiratoire et enregistrement du sommeil. Tous ces outils peuvent être utilisés en ambulatoire.

Les événements respiratoires pris en compte pour le diagnostic de SAOS sont les apnées (arrêt total du flux), les hypopnées (baisse de plus de 50 % du flux inspiratoire, ou de moins de 50 %, associée à une désaturation en oxygène supérieure à 3 % et/ou à un micro-éveil) et les

RÉFÉRENCES

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915-42.
2. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 2007;25: 2262-9.
3. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E162-73.
4. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. Nat Rev Endocrinol 2015;11:101-11.
5. Brito JP, Asi N, Bancos I, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/ paraganglioma: a systematic review. Clin Endocrinol 2014;82:338-45.
6. http://www.sfendocrino.org/article/249/recommandations
7. http://www.sfendocrino.org/categorie/53

UN LIEN À ÉVOQUER CHEZ TOUT PATIENT HYPERTENDU

Hypertension artérielle au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Jean-Philippe Baguet
Service de cardiologie, Groupe hospitalier mutualiste, 38028 Grenoble, France.
jp.baguet@ghm-grenoble.fr

L'hypertension artérielle est une pathologie très fréquente puisqu'elle affecte près d'un individu sur quatre. Sa prise en charge comprend, entre autres, la recherche d'une cause curable. Parmi les hypertensions secondaires, l'hypertension liée au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est reconnue depuis maintenant plus de 10 ans et intégrée « officiellement » dans la liste des causes d'hypertension artérielle fournie par les différentes recommandations nationales et internationales.[1]

Le SAOS est une pathologie dont la prévalence est élevée. Pour de nombreux auteurs et cliniciens, mais cela est encore débattu, il devrait également être mis au rang de facteur de risque cardiovasculaire. Il favorise la survenue d'une hypertension artérielle par de nombreux mécanismes et doit être évoqué chez tout patient hypertendu. La meilleure connaissance de sa physiopathologie et de ses conséquences devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients hypertendus, tant en termes diagnostique, pronostique que thérapeutique.

Genèse et diagnostic du SAOS

Ce syndrome est la conséquence d'un collapsus partiel ou complet des voies aériennes supérieures. Ce collapsus est favorisé par plusieurs situations : une morphologie faciale particulière (dont le rétrognatisme), des anomalies musculaires, une obésité (avec infiltration graisseuse de la paroi pharyngée), un encombrement du pharynx par de grosses amygdales ou des végétations, un tabagisme (source d'inflammation pharyngée), une prise d'hypnotique ou d'alcool (à l'origine d'une hypotonie musculaire) ou un diabète (neuropathie pharyngée).

Les conséquences de la répétition des épisodes de collapsus pharyngé sont principalement au nombre de quatre : une alternance de séquences désaturation-réoxygénation, des épisodes transitoires d'hypercapnie, des efforts respiratoires augmentés et la survenue de micro-éveils en fin d'événements respiratoires.

Le SAOS favorise l'agitation du sommeil avec réveils fréquents, nycturie, ronflements entrecoupés d'arrêts respiratoires, asthénie matinale, hypersomnolence diurne, troubles de concentration ou céphalées.

Le niveau de somnolence peut être quantifié par l'échelle d'Epworth et la probabilité de SAOS par le questionnaire de Berlin. Plusieurs outils de dépistage et de diagnostic du SAOS sont disponibles, de la simple oxymétrie nocturne (peu pertinente dans cette indication) à la polygraphie ventilatoire, en passant par l'oxymétrie associée à une canule nasale. L'examen de référence est la polysomnographie nocturne associant polygraphie respiratoire et enregistrement du sommeil. Tous ces outils peuvent être utilisés en ambulatoire.

Les événements respiratoires pris en compte pour le diagnostic de SAOS sont les apnées (arrêt total du flux), les hypopnées (baisse de plus de 50 % du flux inspiratoire, ou de moins de 50 %, associée à une désaturation en oxygène supérieure à 3 % et/ou à un micro-éveil) et les

limitations inspiratoires de débit. Chaque événement précité doit durer plus de 10 secondes pour être pris en compte. Les apnées sont dites obstructives si l'effort respiratoire persiste. L'indice d'apnées-hypopnées (nombre d'événements par heure d'enregistrement) est alors calculé. Le diagnostic de SAOS est retenu lorsque cet indice est supérieur à 15.

La relation entre SAOS et hypertension artérielle : plus qu'une simple association

Le SAOS touche au moins 10 % de la population générale adulte ; sa prévalence augmente avec l'âge et est plus élevée chez l'homme, surtout en surpoids. Il est associé à une altération de la qualité de vie des patients (hypersomnolence, troubles attentionnels) et à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue.

Ainsi, la prévalence du SAOS est d'environ 60 % dans l'hypertension artérielle tout venant et après un accident vasculaire cérébral, 70 % dans l'insuffisance cardiaque et au moins 30 % dans la pathologie coronarienne. Elle est également élevée en présence d'un trouble du rythme (fibrillation atriale en particulier) ou de la conduction cardiaque, surtout si ce trouble est nocturne. Le SAOS n'explique cependant pas à lui seul le sur-risque cardiovasculaire, les patients ayant fréquemment d'autres facteurs de risque, en particulier un surpoids ou une obésité, souvent de type viscéral, et/ou un hyperinsulinisme ou un diabète.

La relation entre la sévérité du SAOS et le risque de survenue d'une hypertension artérielle est de type dose-réponse : plus le syndrome est sévère, plus l'incidence et la prévalence de l'hypertension sont élevées.[2]

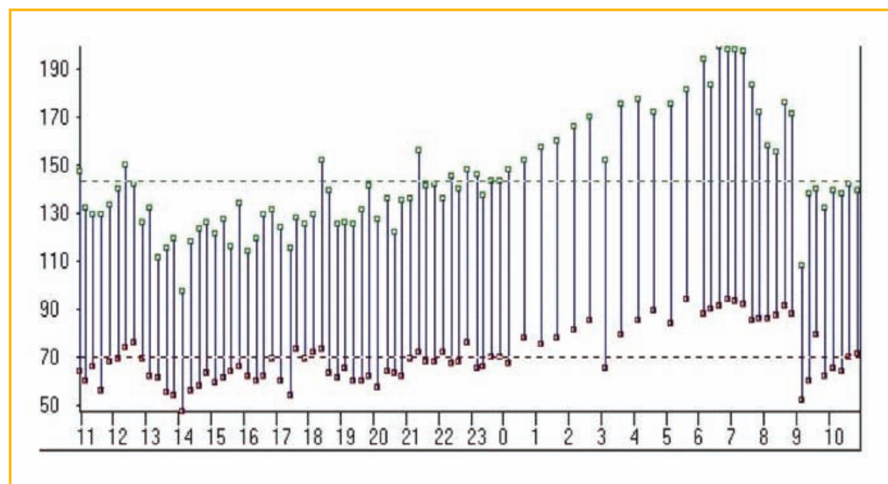


FIGURE Mesure ambulatoire de la pression artérielle des 24 heures chez un patient sous trithérapie antihypertensive à dose optimale comportant un diurétique thiazidique. Confirmation d'une hypertension résistante, à prédominance nocturne et avec un profil non *dipper* (et même *reverse dipper*).

Caractéristiques de l'hypertension artérielle liée au SAOS

Le SAOS favorise l'augmentation de la pression artérielle (PA) chez la majorité des hypertendus. L'hypertension associée au SAOS est fort logiquement à prédominance nocturne, la grande majorité des individus dormant essentiellement la nuit. La présence d'un profil non *dipper* (chute nocturne de la PA inférieure à 10 %) dépisté par la mesure ambulatoire de la PA sur 24 heures (MAPA) est fréquemment retrouvée. De plus, l'élévation tensionnelle liée au SAOS intéresse préférentiellement la PA diastolique, en raison de l'élévation des résistances artérielles périphériques observées chez le sujet apnéique. Un SAOS est retrouvé chez près de 80 % des patients ayant une hypertension artérielle résistante. Dans cette dernière situation, le SAOS représente la première cause/condition de résistance au traitement. C'est donc fort logiquement que les recommandations françaises (Société française d'hypertension artérielle) et européennes *(European Society of Hypertension* et *European Society of Cardiology)* recommandent, en présence d'une hypertension résistante, la recherche systématique d'un SAOS.[3, 4]

Compte tenu des caractéristiques décrites ci-dessus, la MAPA est la méthode de référence de mesure de la PA chez le patient apnéique (*v.* figure), plus pertinente que la mesure clinique et même que l'automesure.

Quels mécanismes expliquent l'hypertension artérielle au cours du SAOS ?

Au début de chaque apnée, la PA diminue puis s'accroît progressivement jusqu'à un pic de pression survenant lors de la reprise ventilatoire. Lors du micro-éveil cortical, la PA systolique peut ainsi augmenter de 15 à 80 mmHg !

L'hypoxie intermittente présente au cours du SAOS est à l'origine de la mise en jeu de nombreux mécanismes à l'origine d'une augmentation de la PA : hyperréactivité sympathique (mécanisme principal), diminution de la sensibilité

TABLEAU Situations dans lesquelles la PPC est la plus efficace pour baisser les chiffres tensionnels
Situations liées à l'HTA
• PA élevée avant de débuter le traitement par PPC • HTA non traitée • HTA résistante
Situations liées au SAOS ou à son traitement
• SAOS sévère • PPC bien tolérée • Observance à la PPC > 5 heures par nuit

HTA : hypertension artérielle ; **PA** : pression artérielle ; **PPC** : pression positive continue ; **SAOS** : syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

baroréflexe, activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et endothéline, anomalies métaboliques (en particulier résistance à l'insuline), dysfonction endothéliale, inflammation systémique, stress oxydant accru, anomalies de la coagulation.[5]

Traitement des apnées

Les patients apnéiques doivent suivre des règles hygiéno-diététiques telles que perte de poids, réduction de la consommation d'alcool et de tabac, limitation de l'utilisation des hypnotiques et bonne hygiène bucco-dentaire. Certaines situations nécessitent une prise en charge complémentaire : évitement de la position allongée en cas de SAOS positionnel, mise en place d'une orthèse d'avancée mandibulaire et, beaucoup plus rarement, chirurgie en cas de dysmorphie faciale.
Le traitement de référence du SAOS est la ventilation nocturne par pression positive continue (PPC) qui insuffle de l'air sous pression afin de lever le collapsus des voies aériennes supérieures. Son efficacité est établie de longue date sur les événements respiratoires nocturnes et la somnolence. Mais qu'en est-il sur les chiffres tensionnels ?

Traiter les apnées diminue la pression artérielle

Ce n'est qu'assez récemment que l'effet de la PPC sur la pression artérielle a été étudié. Les données disponibles (études descriptives, randomisées ou méta-analyses) s'accordent le plus souvent sur un rôle bénéfique, mais de faible amplitude, de la PPC sur le niveau tensionnel. Dans les populations de patients apnéiques tout-venant (hypertendus ou non), la baisse tensionnelle est modérée, de l'ordre de 2 à 3 mmHg.[6] Une récente étude randomisée réalisée au sein d'une cohorte de 723 patients apnéiques non somnolents n'a cependant pas montré de baisse significative de l'incidence de l'hypertension artérielle sous PPC en comparaison aux soins usuels.[7]
Certains patients voient leur PA diminuer de façon plus importante : les apnéiques hypertendus, surtout si la PA est très élevée, si l'hypertension n'est pas traitée ou si elle est résistante, les patients ayant un SAOS sévère et ceux dont l'observance à la PPC est supérieure ou égale à 5 heures par nuit (relation de type dose-réponse entre la durée d'utilisation de la PPC et son efficacité) [*v.* tableau]. L'effet bénéfique de la PPC sur la pression artérielle de patients ayant une hypertension résistante vient encore d'être démontré par la très récente étude randomisée multicentrique HIPARCO.[8]
D'autres récentes études randomisées ont également montré l'intérêt de la PPC pour diminuer les conséquences cardiovasculaires du SAOS (hors hypertension), là encore si l'observance au traitement est d'au moins 5 heures par nuit.[7]
Enfin, ce ne sont que de très rares études qui se sont intéressées à l'effet du traitement pharmacologique de l'hypertension chez le patient apnéique. Parmi les classes thérapeutiques qui semblent particulièrement intéressantes en présence d'un SAOS, citons les bêtabloquants et les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Conclusion

Tout praticien doit savoir évoquer un SAOS ; il peut certes s'agir d'un sujet obèse, ronfleur et somnolent, mais aussi d'un patient sans surpoids, peu symptomatique mais hypertendu. L'hypertension liée aux apnées du sommeil a certaines caractéristiques qu'il faut connaître afin de mieux la dépister. Une fois le SAOS affirmé, sa prise en charge habituelle repose avant tout sur la PPC. Cette thérapeutique peut diminuer de façon significative la pression artérielle si son observance est optimale. •

En pratique

- Évoquer un SAOS chez tout patient hypertendu.
- Rechercher une hypertension artérielle chez tout sujet apnéique.
- La MAPA est l'outil de mesure de la PA à privilégier chez le patient apnéique.
- Connaître les caractéristiques de l'hypertension artérielle du SAOS :
  – prédominance nocturne ;
  – profil non *dipper* fréquent ;
  – prédominance diastolique ;
  – volontiers résistante.
- Rappeler au patient apnéique les règles hygiéno-diététiques pouvant améliorer son SAOS.
- Savoir le convaincre de l'intérêt d'une bonne observance au traitement par PPC surtout si son hypertension est résistante : la PPC diminue la PA et la morbi-mortalité cardiovasculaire.

RÉSUMÉ Hypertension artérielle au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil
L'hypertension artérielle liée au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une des formes d'hypertension secondaire. Elle doit systématiquement être évoquée chez un patient hypertendu car la triade « obésité, ronflements majeurs et hypersomnolence diurne » n'est pas constante au cours du SAOS. L'hypertension du patient apnéique est plus volontiers diastolique, nocturne, associée à un profil non *dipper*. De plus, un SAOS est très souvent retrouvé en présence d'une hypertension résistante. Les mécanismes liant apnées du sommeil et hypertension sont nombreux. Le principal stimulus est l'hypoxie intermittente et la conséquence physiopathologique la plus importante est l'hyperactivité sympathique. Après avoir porté le diagnostic de SAOS, le traitement repose avant tout sur des règles hygiéno-diététiques et la pression positive continue. Cette dernière peut diminuer de façon significative la pression artérielle, surtout si son observance est optimale et que l'hypertension est résistante.

SUMMARY Hypertension during obstructive sleep apnea syndrome
Hypertension (HT) related to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is one of the secondary forms of HT. It must be systematically evoked in hypertensive patient because the association « obesity, major snoring and excessive diurnal sleepiness » is fickle during OSAS. HT in apneic patient is more often diastolic, nocturnal, with a non-dipper profile. Moreover, OSAS is very frequently present during resistant hypertension. There are many mechanisms linking OSAS to HT. The main stimulus is intermittent hypoxia and the most important pathophysiological consequence is high sympathetic activity. After doing the diagnosis of OSAS, its treatment principally associated lifestyle changes with continuous positive airway pressure (CPAP). CPAP can significantly decrease blood pressure, especially if compliance to treatment is good and hypertension is resistant.

J.-P. Baguet déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour Resmed, Novartis et Servier.

RÉFÉRENCES

1. **Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al.**, European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens 2012;30:633-46.
2. **Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.** Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342:1378-84.
3. **Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al.**, au nom de la Société française d'hypertension artérielle. http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Recommandation_HTA_re_sistante1-1.pdf
4. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.**, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.
5. **Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL.** Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. Nat Rev Cardiol 2012;9:679-88.
6. **Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J.** Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension 2007;50:417-23.
7. **Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al.** Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:2161-8.
8. **Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al.**, Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2407-15.

Moyens et stratégie de la démarche diagnostique dans l'hypertension artérielle de l'enfant

Rémi Salomon
Service de néphrologie et hypertension artérielle de l'enfant, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, 75015 Paris, France.
remi.salomon@aphp.fr

L'hypertension artérielle n'est pas fréquente chez l'enfant et elle est d'autant plus souvent liée à une cause précise que l'enfant est jeune et que les chiffres sont élevés. La découverte de la cause permet d'adapter le traitement. À l'adolescence, l'hypertension artérielle essentielle est souvent liée à un surpoids. Il est important de dépister tôt l'hypertension pour mettre en œuvre les mesures hygiéno-diététiques qui permettront de réduire à long terme le risque cardiovasculaire. L'hypertension peut se manifester par des céphalées, parfois une altération de l'état général, souvent une irritabilité, une diminution de l'attention, mais le plus souvent elle est asymptomatique, une mesure systématique de la pression artérielle (PA) est donc recommandée à partir de l'âge de 5 ans.

Mesure de la PA chez l'enfant

Elle doit se faire avec un brassard adapté à la taille de l'enfant. Le médecin doit avoir à sa disposition des brassards de 4 tailles différentes qui pourront être utilisés dès l'âge de 1 an. Une augmentation de la pression artérielle liée au stress de la consultation est fréquente chez l'enfant (effet blouse blanche). La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) permet de s'affranchir de ce problème mais le jeune enfant ne s'accoutume pas toujours au gonflage automatique du brassard.

Valeurs de la PA chez l'enfant

Chez l'enfant, l'hypertension artérielle est définie par l'écart à la moyenne et non par le calcul du risque cardiovasculaire comme chez l'adulte. La valeur de la pression artérielle dépend du sexe, de l'âge et de la taille. Des tables tenant compte de ces paramètres ont été établies dans une population nord-américaine, elles sont disponibles sur Internet sur le site de *(International Pediatric Hypertension Association)*.[1] Une approximation des valeurs normales en fonction de l'âge exprimé en années est donnée par les formules suivantes :[2]
– PA systolique = 100 + (âge x 2) ;
– PA diastolique avant 11 ans = 60 + (âge x 2) ;
– PA diastolique après 11 ans = 70 + (âge).

Des courbes établies en Lorraine dans les années 1980 sont disponibles sur Internet et faciles à utiliser.[3] Des valeurs limites doivent conduire à de nouvelles mesures lors de consultations programmées dans les semaines suivantes.

Recherche d'une cause

Si l'hypertension est sévère et si l'enfant est jeune, il doit être hospitalisé pour faire

rapidement baisser la pression artérielle et éviter les complications qui peuvent être sévères (encéphalopathie hypertensive). Le bilan étiologique doit être d'autant plus approfondi que l'enfant est jeune. La coarctation et la thrombose d'une artère rénale sont surtout observées chez le nouveau-né, les causes endocriniennes après 5 ans, alors qu'une origine rénale ou réno-vasculaire sont responsables d'hypertension à tous les âges. L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux, des événements périnataux tel un cathétérisme ombilical, un petit poids de naissance, des antécédents d'infections urinaires fébriles. Des troubles du sommeil (apnées, ronflement) doivent être recherchés. Un examen clinique méticuleux permet dans certains cas d'orienter le diagnostic par la mise en évidence d'une pression artérielle moins élevée aux membres inférieurs témoin d'une coarctation de l'aorte ou par l'existence de tache café au lait faisant suspecter une neurofibromatose, par exemple. Le bilan étiologique procède par étapes successives (*v.* figure). La réalisation d'une bandelette urinaire et une échographie rénale sont indiquées dans tous les cas, une échographie cardiaque et un examen de la rétine permettent d'évaluer le retentissement. Les causes endocriniennes sont exceptionnelles, en général suspectées devant des signes cliniques, et les examens de dépistage ne sont pas indiqués en ville.

Hypertension artérielle essentielle chez l'enfant

L'hypertension artérielle essentielle est en général modérée et le plus souvent découverte chez un enfant ayant une histoire familiale d'hypertension et un surpoids. Les mesures hygiéno-diététiques suffisent souvent à faire baisser la PA, elles consistent à corriger le surpoids et à recommander la pratique d'une activité physique régulière. Il faut dépister et corriger les autres facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, tabagisme…). •

R. Salomon déclare avoir fait à des interventions ponctuelles pour Pfizer, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Alexion.

RÉFÉRENCES

1. http://www.iphapediatrichypertension.org/
2. Somu S, Sundaram B, Kamalanathan AN. Early detection of hypertension in general practice. Arch Dis Child 2003;88:302.
3. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-6.pdf

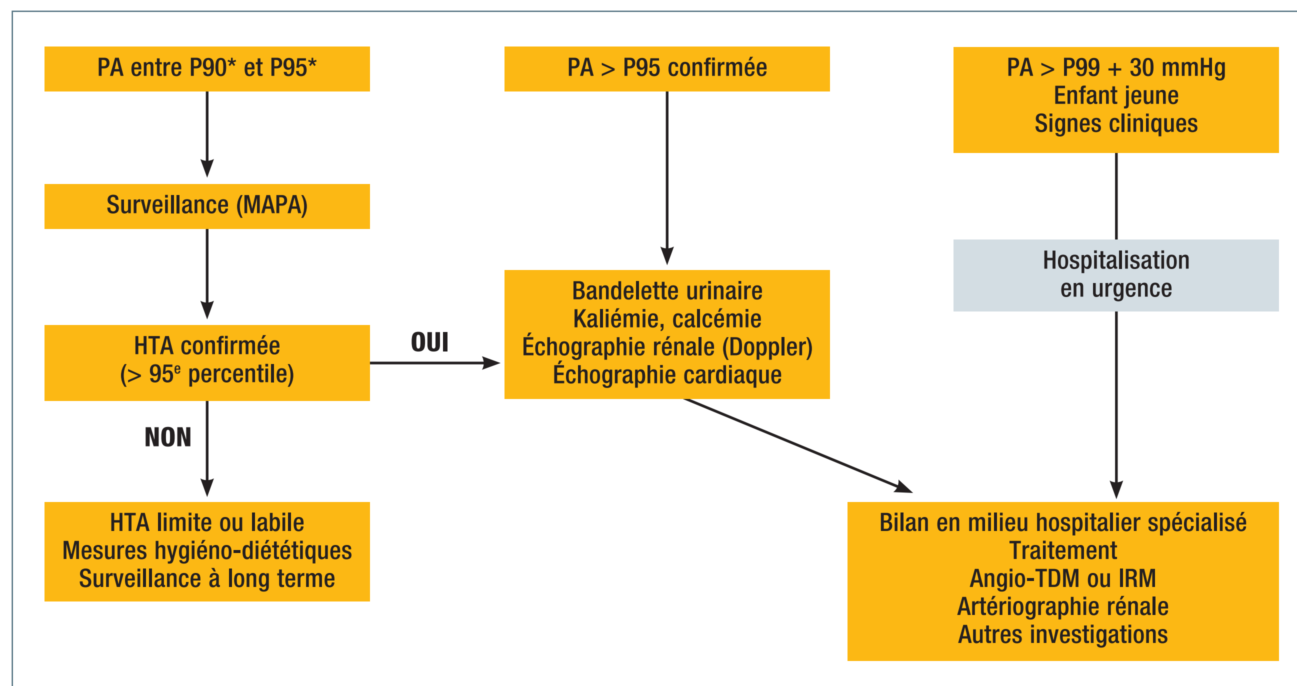


FIGURE Le diagnostic étiologique de l'hypertension artérielle procède par étapes successives. Cet algorithme doit être discuté en fonction de l'âge de l'enfant et de la sévérité de l'hypertension artérielle. L'examen clinique peut orienter le diagnostic. Un premier bilan peut être réalisé en ville par le praticien, et complété dans certains cas par le spécialiste (le plus souvent un pédiatre néphrologue).
*** 90e et 95e percentile : se reporter aux tables de la Task Force américaine disponibles sur Internet.**
HTA : hypertension artérielle ; **IRM :** imagerie par résonance magnétique ; **MAPA :** mesure ambulatoire de la pression artérielle ; **PA :** pression artérielle ; **TDM :** tomodensitométrie.

J.-P. Baguet déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour Resmed, Novartis et Servier.

RÉFÉRENCES

1. **Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al.**, European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens 2012;30:633-46.
2. **Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.** Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342:1378-84.
3. **Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al.**, au nom de la Société française d'hypertension artérielle. http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Recommandation_HTA_re_sistante1-1.pdf
4. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.**, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.
5. **Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL.** Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. Nat Rev Cardiol 2012;9:679-88.
6. **Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J.** Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension 2007;50:417-23.
7. **Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al.** Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:2161-8.
8. **Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al.**, Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2407-15.

Moyens et stratégie de la démarche diagnostique dans l'hypertension artérielle de l'enfant

Rémi Salomon
Service de néphrologie et hypertension artérielle de l'enfant, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, 75015 Paris, France.
remi.salomon@aphp.fr

L'hypertension artérielle n'est pas fréquente chez l'enfant et elle est d'autant plus souvent liée à une cause précise que l'enfant est jeune et que les chiffres sont élevés. La découverte de la cause permet d'adapter le traitement. À l'adolescence, l'hypertension artérielle essentielle est souvent liée à un surpoids. Il est important de dépister tôt l'hypertension pour mettre en œuvre les mesures hygiéno-diététiques qui permettront de réduire à long terme le risque cardiovasculaire. L'hypertension peut se manifester par des céphalées, parfois une altération de l'état général, souvent une irritabilité, une diminution de l'attention, mais le plus souvent elle est asymptomatique, une mesure systématique de la pression artérielle (PA) est donc recommandée à partir de l'âge de 5 ans.

Mesure de la PA chez l'enfant

Elle doit se faire avec un brassard adapté à la taille de l'enfant. Le médecin doit avoir à sa disposition des brassards de 4 tailles différentes qui pourront être utilisés dès l'âge de 1 an. Une augmentation de la pression artérielle liée au stress de la consultation est fréquente chez l'enfant (effet blouse blanche). La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) permet de s'affranchir de ce problème mais le jeune enfant ne s'accoutume pas toujours au gonflage automatique du brassard.

Valeurs de la PA chez l'enfant

Chez l'enfant, l'hypertension artérielle est définie par l'écart à la moyenne et non par le calcul du risque cardiovasculaire comme chez l'adulte. La valeur de la pression artérielle dépend du sexe, de l'âge et de la taille. Des tables tenant compte de ces paramètres ont été établies dans une population nord-américaine, elles sont disponibles sur Internet sur le site de *(International Pediatric Hypertension Association)*.[1] Une approximation des valeurs normales en fonction de l'âge exprimé en années est donnée par les formules suivantes :[2]

– PA systolique = 100 + (âge x 2) ;
– PA diastolique avant 11 ans = 60 + (âge x 2) ;
– PA diastolique après 11 ans = 70 + (âge).

Des courbes établies en Lorraine dans les années 1980 sont disponibles sur Internet et faciles à utiliser.[3] Des valeurs limites doivent conduire à de nouvelles mesures lors de consultations programmées dans les semaines suivantes.

Recherche d'une cause

Si l'hypertension est sévère et si l'enfant est jeune, il doit être hospitalisé pour faire

rapidement baisser la pression artérielle et éviter les complications qui peuvent être sévères (encéphalopathie hypertensive).
Le bilan étiologique doit être d'autant plus approfondi que l'enfant est jeune.
La coarctation et la thrombose d'une artère rénale sont surtout observées chez le nouveau-né, les causes endocriniennes après 5 ans, alors qu'une origine rénale ou réno-vasculaire sont responsables d'hypertension à tous les âges.
L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux, des événements périnataux tel un cathétérisme ombilical, un petit poids de naissance, des antécédents d'infections urinaires fébriles. Des troubles du sommeil (apnées, ronflement) doivent être recherchés. Un examen clinique méticuleux permet dans certains cas d'orienter le diagnostic par la mise en évidence d'une pression artérielle moins élevée aux membres inférieurs témoin d'une coarctation de l'aorte ou par l'existence de tache café au lait faisant suspecter une neurofibromatose, par exemple. Le bilan étiologique procède par étapes successives (*v.* figure). La réalisation d'une bandelette urinaire et une échographie rénale sont indiquées dans tous les cas, une échographie cardiaque et un examen de la rétine permettent d'évaluer le retentissement. Les causes endocriniennes sont exceptionnelles, en général suspectées devant des signes cliniques, et les examens de dépistage ne sont pas indiqués en ville.

Hypertension artérielle essentielle chez l'enfant

L'hypertension artérielle essentielle est en général modérée et le plus souvent découverte chez un enfant ayant une histoire familiale d'hypertension et un surpoids. Les mesures hygiéno-diététiques suffisent souvent à faire baisser la PA, elles consistent à corriger le surpoids et à recommander la pratique d'une activité physique régulière. Il faut dépister et corriger les autres facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, tabagisme…). •

R. Salomon déclare avoir fait à des interventions ponctuelles pour Pfizer, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Alexion.

RÉFÉRENCES

1. http://www.iphapediatrichypertension.org/
2. Somu S, Sundaram B, Kamalanathan AN. Early detection of hypertension in general practice. Arch Dis Child 2003;88:302.
3. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-6.pdf

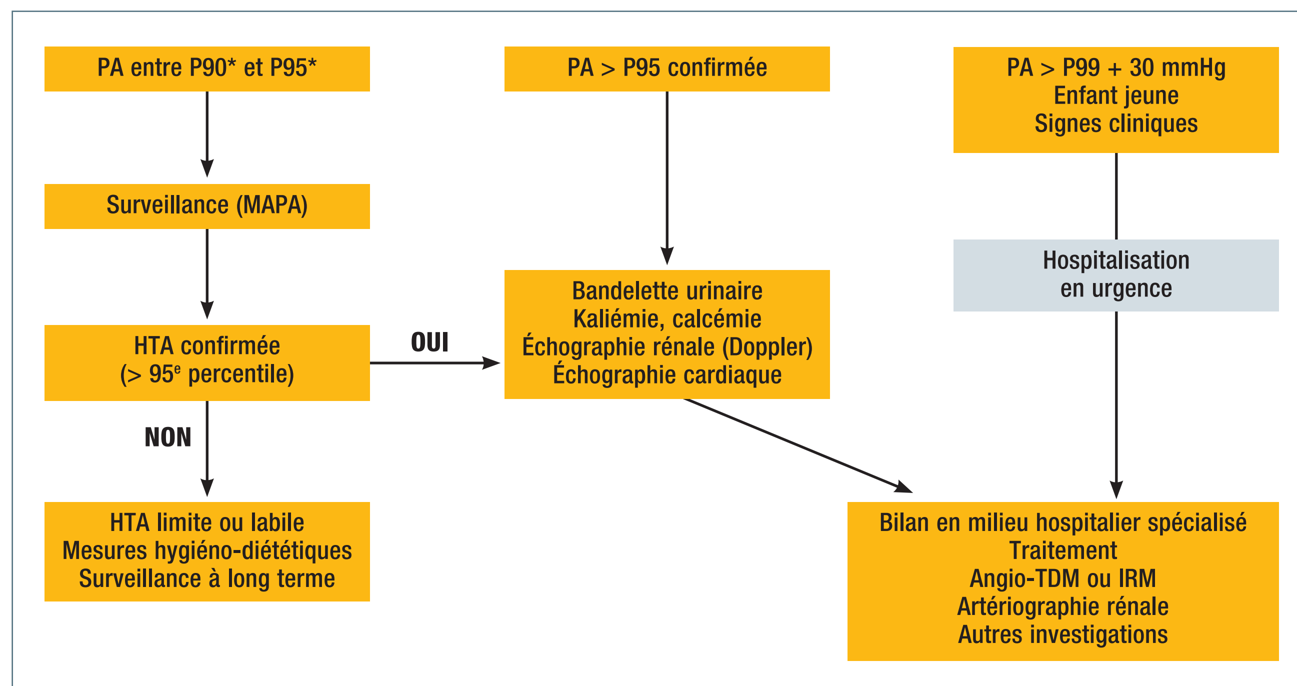


FIGURE Le diagnostic étiologique de l'hypertension artérielle procède par étapes successives. Cet algorithme doit être discuté en fonction de l'âge de l'enfant et de la sévérité de l'hypertension artérielle. L'examen clinique peut orienter le diagnostic. Un premier bilan peut être réalisé en ville par le praticien, et complété dans certains cas par le spécialiste (le plus souvent un pédiatre néphrologue).
*** 90e et 95e percentile : se reporter aux tables de la Task Force américaine disponibles sur Internet.**
HTA : hypertension artérielle ; **IRM :** imagerie par résonance magnétique ; **MAPA :** mesure ambulatoire de la pression artérielle ; **PA :** pression artérielle ; **TDM :** tomodensitométrie.

TOUJOURS ÉVALUER LA FONCTION RÉNALE CHEZ LES PATIENTS HYPERTENDUS

Hypertensions artérielles d'origine rénale

Jean-Michel Halimi
Service de néphrologie-immunologie clinique, hôpital Bretonneau, CHU de Tours, 37000 Tours, France.
halimi@med.univ-tours.fr

Le rein au cœur de la régulation de la pression artérielle

Depuis plus de 80 ans, l'hypertension artérielle est suspectée d'être d'abord et avant tout le témoin d'une anomalie rénale, même en l'absence d'insuffisance rénale ou de maladie rénale constituée. Ce haut niveau de suspicion est fondé sur les résultats des modèles expérimentaux d'hypertension artérielle de Goldblatt en 1934, de la théorie de Guyton (« relation pression-natriurèse ») et Laragh (concept « d'hétérogénéité néphronique ») développée dans les années 1970 et des expériences de transplantations animales permettant de rendre normotendu un animal hypertendu en lui transplantant un rein d'un animal normotendu (et réciproquement) notamment : l'hypertension artérielle « voyage » avec le rein. En 2003, il a été montré que les sujets hypertendus ont en moyenne un nombre de néphrons plus faible que les sujets normotendus. Pour l'ensemble de ces raisons, il est actuellement admis que le rein a un rôle majeur dans la régulation à long terme de la pression artérielle (PA), en situation normale et pathologique.

Il n'est donc pas étonnant que l'hypertension artérielle soit très fréquemment présente chez les patients ayant une maladie rénale, et sa fréquence est d'autant plus importante que la fonction rénale est altérée. La relation entre hypertension et insuffisance rénale semble différente chez le sujet noir et chez les autres sujets hypertendus, et on comprend beaucoup mieux cette relation, même si beaucoup reste à découvrir. Les conséquences de l'hypertension sur la fonction rénale peuvent également être délétères. Pour l'ensemble de ces raisons, il est important d'évaluer la fonction rénale des patients hypertendus lors de la découverte de l'hypertension artérielle, puis régulièrement au cours du suivi.

Prévalence de l'insuffisance rénale et des maladies rénales chez le sujet hypertendu

La prévalence exacte des maladies rénales des patients hypertendus n'est pas connue avec exactitude. Dans les années 1970 et 1980, un certain nombre d'études ont été publiées pour estimer la prévalence des hypertensions dites secondaires (tableau 1). De ces études on peut conclure que la prévalence des maladies rénales parenchymateuses (excluant donc les maladies artérielles rénales) est de l'ordre de 2 à 5 %. Dans ces études, il était noté que la prévalence des maladies rénales découvertes à l'occasion de l'exploration d'une hypertension artérielle était plus élevée chez les sujets âgés et chez les patients athéromateux. Cependant, ces études sont anciennes, et les populations hypertendues incluses dans ces études étaient beaucoup moins âgées que les hypertendus suivis actuellement : il est donc possible que la prévalence des maladies rénales soit plus élevée à présent. D'un autre côté, l'association entre la présence d'une anomalie rénale et une hypertension artérielle ne veut pas dire nécessairement que l'anomalie rénale est la cause de l'hypertension.

L'hypertension est la comorbidité la plus

TABLEAU 1 — **Prévalence des maladies rénales chez l'hypertendu**

	Nombre d'hypertendus évalués	Pourcentage de maladie rénale
Gifford *et al.*, 1969	4 939	5,2
Bergland *et al.*, 1976	689	4,6
Rudnick *et al.*, 1977	665	5,0
Danielson *et al.*, 1981	1 000	2,4
Sinclair *et al.*, 1987	3 783	5,6
Anderson *et al.*, 1994	4 429	1,8
Crews *et al.*, 2010	3 846 (HTA non connue)	23,8 % d'anomalies rénales*, dont 11,2 % d'IR
	5 832 (HTA découverte)	32,0 % d'anomalies rénales*, dont 19,6 % d'IR

* Anomalie rénale : protéinurie, microalbuminurie ou insuffisance rénale (IR : débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min).
HTA : hypertension artérielle ; **IR :** insuffisance rénale.

fréquente chez les patients insuffisants rénaux, et plus de 85 % de ceux qui ont une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus ont une hypertension artérielle.[1] Aux États-Unis, 3 % de la population a une créatinine supérieure à 1,6 mg/dL (16 mg/L soit 144 µmol/L) ; parmi eux, 75 % avaient un traitement antihypertenseur.[2] L'existence d'une maladie rénale ou d'une insuffisance rénale chronique est un paramètre plus fréquemment associé à un contrôle tensionnel inadéquat (hypertension résistante).[3]
En France, environ 25 % des patients ayant une insuffisance rénale terminale ont pour cause déclarée l'hypertension artérielle. Ces chiffres posent un problème nosologique important : en effet, il s'agit habituellement de patients âgés ayant une néphropathie vasculaire, c'est-à-dire un vieillissement rénal accéléré qui les mène à l'insuffisance rénale terminale. L'hypertension artérielle est présente mais n'a joué un rôle causal unique que dans un nombre sans doute très faible de patients. Ce point est souligné aussi par les conclusions d'un travail montrant une prévalence d'anomalies rénales et d'insuffisance rénale relativement importante chez les patients dont l'hypertension artérielle est connue ou découverte, probablement très supérieure à la prévalence des maladies rénales parenchymateuses (autres que la néphropathie vasculaire) [tableau 2].[4]

Quelles néphropathies sont plus fréquemment à l'origine d'hypertension artérielle ?

Toutes les maladies rénales ne se compliquent pas d'hypertension artérielle, en l'absence d'insuffisance rénale avancée. Il est classique de différencier les atteintes rénales unilatérales des atteintes bilatérales. Les atteintes unilatérales comprennent les atrophies rénales globales (pyélonéphrite chronique, hypoplasie congénitale), les atrophies rénales segmentaires (reflux vésico-urétéral unilatéral, hydronéphrose). Les atteintes bilatérales concernent toutes les maladies rénales chroniques, notamment maladies glomérulaires, reflux urétéraux-vésicaux bilatéraux, polykystose rénale familiale, néphropathies vasculaires du sujet âgé, néphropathies du diabète (soit néphropathie diabétique classique, soit néphropathie vasculaire) [tableau 2].
Au cours de la polykystose rénale familiale, l'hypertension est souvent la première manifestation de la maladie. À l'inverse, dans les néphropathies interstitielles chroniques, l'hypertension est souvent absente, sauf lorsque l'insuffisance rénale est très évoluée.

Hypertension artérielle et insuffisance rénale du sujet noir

Dès l'adolescence, le niveau de pression artérielle moyen est souvent plus élevé chez le sujet noir que dans les autres populations, et l'incidence de l'insuffisance rénale associée à l'hypertension artérielle est 20 fois plus élevée quand on prend des tranches d'âge comprises entre 40 et 45 ans aux États-Unis. Récemment, une équipe a montré que le gène de l'apolipoprotéine A1 est polymorphe et que la protéine mutée (variantes APOL G1 ou G2) a des propriétés spécifiques, en particulier elle peut tuer certains types de trypanosomes (alors que la protéine non mutée, habituelle, dite *wild type*, ne possède pas cette propriété).[5] Ce variant génétique de l'apolipoprotéine A1 est présent chez de nombreux sujets noirs africains, alors qu'il est virtuellement absent en Asie et en Europe. Ces sujets ont un risque relatif de plus de 10 de développer une maladie rénale chronique associée à l'hypertension artérielle.[5] Sur le plan histologique, cette protéine est exprimée dans les podocytes, dans les glomérules et dans les artères intrarénales des patients. De nombreuses équipes, notamment en Amérique du Nord, travaillent actuellement sur les mécanismes qui associent ce polymorphisme génétique au risque d'insuffisance rénale. Ce mécanisme n'est pas encore défini avec exactitude. Finalement, en 2015, on pense

TABLEAU 2

Maladies rénales volontiers associées à une hypertension artérielle
Maladies rénales chroniques
Unilatérales Reflux vésico-urétéral unilatéral Pyélonéphrite chronique (cicatrice d'infections parenchymateuses rénales) Hypoplasies rénales globales ou segmentaires Hydronéphrose
Bilatérales Polykystose rénale autosomique dominante Toutes les maladies glomérulaires (dont néphropathie diabétique) Reflux vésico-urétéral bilatéral Néphropathie vasculaire du sujet âgé (ou du sujet diabétique) (« néphroangiosclérose ») Néphropathie du sujet noir
Maladies rénales aiguës
Microangiopathies thrombotiques Toutes les maladies glomérulaires aiguës
Insuffisance rénale chronique à un stade avancé (débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min)

Quand adresser un patient hypertendu au néphrologue ?

- Le recours au néphrologue devrait être systématique lorsque les patients ont une altération de la fonction rénale, surtout s'ils sont jeunes et surtout si la fonction rénale s'aggrave.
- Un avis néphrologique n'est pas nécessaire lorsque la fonction rénale n'est que peu altérée et qu'elle reste stable chez le sujet âgé, en l'absence de protéinurie supérieure à 1 g/j et/ou d'hématurie.
- Un avis ponctuel peut rassurer le patient et le médecin correspondant, et ne signifie pas qu'un suivi néphrologique est nécessaire ; à l'inverse, passer à côté d'une maladie glomérulaire est potentiellement dangereux pour le patient.

que la séquence suivante s'est produite : le trypanosome infecte la mouche tsé-tsé ; la mouche tsé-tsé pique l'homme entraînant le développement de la maladie du sommeil ; un polymorphisme du gène de l'apolipoprotéine A1 permet aux sujets porteurs une résistance au trypanosome dans les régions d'endémie. Cette résistance au trypanosome entraîne une sélection naturelle au profit des sujets mutés APOL G1 et APOL G2 pour l'apoliprotéine A1 dans ces régions d'endémie et aux États-Unis ainsi qu'aux Antilles. La protéine du gène muté est associée au développement de lésions rénales qui entraînent une modification de la régulation de l'eau et du sodium expliquant le sur-risque d'élévation tensionnelle dans l'enfance et l'adolescence chez les sujets noirs porteurs du gène muté.

Effets de la réduction de la pression artérielle sur le déclin de la fonction rénale

Bien que la pression artérielle soit plus souvent élevée chez les patients ayant une maladie rénale, et que le maintien d'une pression trop élevée soit associée à un déclin de la fonction rénale plus rapide, tous les essais thérapeutiques réduisant la pression artérielle ne permettent pas de protéger les reins. En effet, dans le cadre par exemple de la polykystose rénale, le contrôle strict de la pression artérielle ne permet pas une réduction de la vitesse d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. D'une manière générale, la réduction de la pression artérielle est d'autant plus protectrice sur le plan rénal que la protéinurie est importante. En l'absence de protéinurie, l'effet de la pression artérielle sur la survie rénale semble plus limité. L'hypertension artérielle réfractaire est cependant associée à une dégradation plus rapide de la fonction rénale chez les patients hypertendus. Ainsi, on propose une cible tensionnelle de l'ordre de 130 à 139 mmHg (et un traitement comprenant un bloqueur du système rénine) chez les patients ayant une maladie rénale ; mais cette cible peut être plus ambitieuse chez les patients ayant une protéinurie (de l'ordre de 130 mmHg ou parfois plus bas).

Conclusion

Le rein tient une place majeure dans la régulation de la pression artérielle, et l'existence d'anomalies rénales ou d'insuffisance rénale est plus fréquente chez le sujet hypertendu que chez le sujet normotendu. Il est indispensable de mesurer la créatinine et la protéinurie (sur échantillon) lors de la découverte d'une hypertension artérielle et lors du suivi des patients hypertendus. Cependant, la prévalence des maladies rénales comme cause unique de l'hypertension est relativement faible, de l'ordre de 5 % des patients au plus, sauf chez le sujet noir chez qui l'hypertension est associée à un pronostic rénal beaucoup plus sévère. La polykystose rénale familiale, les maladies glomérulaires, la néphropathie de reflux uni- ou bilatérale sont très souvent associées à une hypertension artérielle. L'existence d'une insuffisance rénale lors de la découverte de l'hypertension ou de son suivi doit conduire à demander l'avis d'un néphrologue (*v.* encadré). La réduction de la pression artérielle permet de réduire la vitesse d'évolution de l'insuffisance rénale surtout si existe une protéinurie, mais l'hypertension artérielle mal contrôlée peut aggraver l'insuffisance rénale chez tous les hypertendus. •

J.-M. Halimi déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al.** Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. Am J Kidney Dis 2010;55:441-51.
2. **Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al.** Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988 –1994). Arch Intern Med 2001;161:1207-16.
3. **Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al.** Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117:e510-e526.
4. **Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, et al.** Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. Hypertension 2010;55:1102-9.
5. **Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al.** Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science 2010;329:841-5.

Et aussi **sur le Web**

- **Tous les items** en version PDF
- **Tests** de lecture
- Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? **Les réponses**
- **Des photothèques**
- **Des quiz**
- **Des vidéos**
- **Des interviews**

RÉFÉRENCES UNIVERSITAIRES

Un centre de ressources* (de soins primaires)

Jean-Michel Chabot
Faculté de médecine, Marseille

Deux évolutions encore en cours expliquent l'attrait (et l'intérêt) que peut susciter un centre de ressources et les services qu'il propose.

Il faut cependant rappeler ce qu'est un centre de ressources. À l'image, par exemple, de ce qu'a mis en œuvre l'Organisation mondiale de la santé (OMS) depuis plusieurs années, un tel centre répond aux questions que (se) lui posent ses utilisateurs affiliés. On peut ainsi, sur un grand nombre de sujets cliniques, consulter les « aide-mémoire » que l'OMS tient à la disposition des utilisateurs intéressés **http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fr/**. Des thèmes très cliniques comme le diabète ou l'épilepsie sont ainsi traités ; de même pour des sujets d'inspiration davantage marquée par la santé publique ou par la prévalence de certaines maladies dans les pays en voie de développement. Ces aide-mémoire sont rédigés sous un format adapté qui permet une lecture rapide et peuvent naturellement être téléchargés et/ou édités. Ils sont régulièrement actualisés et sont – moins régulièrement – assortis de références ou de contacts permettant d'approfondir le sujet. Et au-delà de ces documents formatés et accessibles, ces centres de ressources ont vocation à traiter directement et « sur mesure » les questions posées par les utilisateurs.

Quant aux deux évolutions en cours, chacun peut les apprécier tous les jours.

La première concerne la relation que les médecins – et plus largement l'ensemble des professions de santé – entretiennent avec les recommandations de pratique et l'*evidence based medicine* (EBM) ; les unes et l'autre ayant investi le monde médical assez brutalement au milieu des années 1990. Voilà une décennie, les médecins, très majoritairement, ignoraient, négligeaient ou encore vilipendaient cette intrusion dans un exercice médical solidement établi. Et cependant, progressivement, les recommandations et l'EBM ont été intégrées à l'environnement médical, en attendant, sans doute, d'être tout à fait partie prenante de la culture et de l'exercice clinique professionnels. On peut aussi rappeler que c'est seulement à partir de 2002 que ces nouvelles notions ont été inscrites au programme des études médicales et que l'effet sur les jeunes diplômés qui entrent dans le métier commence tout juste à être perceptible. Reste que ces « recos » sont encore présentées sous des formats encyclopédiques, irrégulièrement actualisés, peu accessibles et finalement mal adaptés à la pratique clinique. Un puissant mouvement de reflux vers les seules données cliniques décisionnelles et l'essor des formats électroniques devraient rapidement corriger ces pesanteurs délétères.

La seconde évolution concerne les conditions d'exercice des professionnels, qui – singulièrement en secteur ambulatoire (très majoritaire en France avec plus de 110 000 des 150 000 médecins en exercice) – sont en train de passer assez vivement, du mode dominant d'exercice individuel, sinon isolé, à un mode d'exercice au sein d'un regroupement professionnel, où les médecins constituent une « équipe » avec d'autres professions de santé et le cas échéant des services sociaux. De puissantes motivations sociales, démographiques, culturelles et professionnelles et finalement épidémiologiques, concourent au succès croissant de ces regroupements ; alors même que leur statut juri-

* D'autres initiatives du même ordre sont menées pour les spécialités ; on parle alors de « centre de preuves ».

dique ou que les modalités de rémunération des professionnels tardent à être adaptés par les pouvoirs publics. Et puisque ces professionnels travaillent peu ou prou en équipe, ils se dotent spontanément de « façons » de travailler, c'est-à-dire de protocoles (pluri) professionnels, afin d'organiser leurs pratiques et de fluidifier leur coordination.[1]

Dès lors, le recours éventuel à un centre de ressources pour y trouver facilement les éléments de « recos » à partir desquels une équipe va pouvoir ébaucher/conforter ses propres protocoles s'exprime naturellement (même si le cheminement à accomplir pour des professionnels du terrain – entre d'une part l'application de recommandations, dans le cadre normatif et obligatoire qui avait été un moment privilégié en France et d'autre part, la recherche volontaire de données EBM permettant d'élaborer ses propres protocoles – constitue une sorte de révolution).

De tels centres de ressources sont en train d'éclore sous des formes diverses dans la plupart des pays développés (où cette évolution de l'exercice individuel vers l'exercice regroupé se produit tout comme en France).

C'est en particulier le cas des deux exemples suivants, situés de part et d'autre de l'Atlantique.

Le premier est une initiative menée depuis l'année 2011 en Californie. Plusieurs PCMH (*patient centred medical home*, l'équivalent de nos maisons de santé) s'y sont impliqués au sein de la *Veteran Health Administration* (une importante organisation soignante aux États-Unis, qui vient d'effectuer son « virage ambulatoire ») et avec le soutien de la *Rand Corporation* (une tentaculaire organisation, à but non lucratif, créée juste après la Seconde Guerre mondiale et dédiée à l'amélioration des organisations sociales (**http://www.rand.org/about/history.html**) et de l'AHRQ (l'agence gouvernementale américaine dont les missions sont assez proches de celles de notre HAS).

Dans le cadre de cette initiative, les médecins et les équipes exerçant dans ces PCMH étaient invités à interroger le centre de ressources mis à leur disposition, afin d'obtenir rapidement les éléments référencés, à partir desquels les équipes pouvaient mieux organiser leur travail clinique au bénéfice des malades.

Après 18 mois de fonctionnement un premier bilan de cette initiative a été établi et publié[2]. Tout d'abord, le centre de ressources opérant en Californie a défini un format de réponse aux questionnements qu'il recevait. Ce format porte un nom, le *Responsive Innovation Evidence Review* (RIER) et traduit l'intention de fournir rapidement des éléments de réponse à la fois innovants et d'efficacité évaluée ; l'article publié livre des précisions étonnantes sur la réalité de ces RIER qui comportaient de 6 à 15 feuillets (moyenne 9) de 500 à 2 000 mots (moyenne 1 171) et citaient une médiane de 11 références. Surtout ces RIER étaient produits et adressés aux équipes demandeuses dans un délai rapide, entre 2 et 6 semaines. Enfin, il faut souligner que les questionnements adressés portaient majoritairement sur l'organisation du travail de l'équipe, comme par exemple l'intérêt d'un contact direct entre un service hospitalier et l'équipe de soins primaires pour prévenir la réhospitalisation. Une enquête de satisfaction auprès des utilisateurs a obtenu (à partir d'un taux de réponse de près de 60 %) près d'une moitié d'avis de « grande utilité ».

Le deuxième exemple a été mis en œuvre dans le cadre d'une initiative portée par la HAS à partir de septembre 2013. Pour cette initiative un partenariat a été passé avec différentes représentations professionnelles (Fédération des maisons de santé, URPS et centres de santé) et trois médecins généralistes (dont deux chefs de clinique) ont été recrutés afin d'assurer l'interface avec les équipes du terrain. Les questions posées étaient traitées dans le cadre d'un « staff » hebdomadaire auquel prenaient part deux documentalistes. Les éléments de réponse étaient issus d'une liste prédéfinie de sources référencées. Une cinquantaine d'interrogations ont ainsi été traitées en 18 mois, comme aux États-Unis partagées entre des sujets cliniques (variation du poids devant alerter chez un insuffisant cardiaque en ambulatoire) ou organisationnels (définition des niveaux et procédures d'alerte entre une maison de santé et des laboratoires de biologie). Un questionnaire diffusé aux équipes utilisatrices a montré que près de la moitié de ces équipes trouvaient que les réponses obtenues étaient plus accessibles ou adaptées que celles obtenues par d'autres sources.

Dès lors que « l'aversion à l'EBM » et les réserves que les médecins manifestaient à l'encontre des recommandations sont désormais en passe d'être levées et surtout que le fonctionnement croissant en équipe appelle naturellement à « protocoler » une partie de l'activité clinique, l'utilité potentielle des centres de ressources devrait apparaître de plus en plus manifeste.

Ces centres (ou du moins les fonctionnalités qu'ils développent, c'est-à-dire la fourniture rapide en réponse à des questions venant du terrain, d'éléments évalués, référencés et surtout adaptés, permettant aux médecins d'améliorer la prise en charge des malades) sont ainsi vraisemblablement appelés à se multiplier. Diverses structures orientées vers les soins primaires ou les spécialités d'exercice, académiques ou universitaires ou professionnelles, et le cas échéant d'autres opérateurs publics ou privés, devraient s'y intéresser.•

RÉFÉRENCES

1. Chabot JM. Les protocoles pluriprofessionnels, c'est et ça n'est pas. Rev Prat Rev Prat, 2015; 65: 531-2
2. Danz MS, Hempel S, Lim Y-W, et al Incorporating evidence review into quality improvement: meeting the needs of innovator. BMJ Qual Saf Published Online First: 05 july 2013 doi:10.1136/bmjqs-2012- 001722.

Voir l'item complet page 847
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention
sur des points importants.

Prévention des complications de l'allaitement

Dr Isabelle Mortier, Pr Florence Bretelle
Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Nord, CHU Marseille, 13015 Marseille, France
isabelle.mortier@ap-hm.fr

La prévention des complications de l'allaitement passe par une prise en charge active des difficultés de l'allaitement dont on sait pour la plupart qu'elles sont à l'origine des complications en cascades dont la plus sévère demeure l'abcès mammaire.

Les difficultés de l'allaitement maternel se manifestant par des douleurs mamelonnaires ou un engorgement mammaire peuvent être prévenues et ne doivent pas entraîner l'arrêt systématique de l'allaitement.

Douleurs et lésions des mamelons

Une sensibilité douloureuse est souvent inévitable au début de l'allaitement. Les douleurs et lésions des mamelons (rougeur, irritation, crevasse) sont avant tout causées par une mauvaise prise du sein entraînant une friction anormale entre le mamelon et la langue, les gencives, les lèvres ou le palais du nourrisson. Leur prévention repose sur un positionnement correct du nourrisson lors des tétées. L'observation des premières tétées et la correction de la position du nourrisson et de la mère par les professionnels de santé sont recommandées.

Une hygiène quotidienne (douche) est suffisante. Un nettoyage trop abrasif et systématique des mamelons avant et/ou après une tétée semble augmenter l'incidence des douleurs des mamelons et complique inutilement l'allaitement. La persistance de la douleur malgré une prise correcte du sein doit faire évoquer une pathologie, en particulier une mycose. Un examen soigneux des mamelons est recommandé avant de recourir à un traitement. En cas de lésions du mamelon, l'utilisation de topiques, de protège-mamelon et de coupelles d'allaitement peut permettre de soulager les tétées.

Engorgement mammaire

La congestion mammaire se traduisant par une augmentation de volume et une tension des seins ainsi qu'une sensation de chaleur survenant dans les premiers jours suivant la naissance ne doit pas être confondue avec un engorgement.

L'engorgement physiologique se traduit par un œdème résultant d'une stase capillaire et lymphatique et par une augmentation du volume de lait produit. Il témoigne de l'installation de la lactogenèse. Il se résout rapidement avec des tétées efficaces. L'engorgement devient pathologique s'il s'accompagne de fièvre, de frissons, de douleur et d'une gêne à l'écoulement du lait. Il peut évoluer vers une mastite si des mesures rapides ne sont pas prises.



Laurent Nicolaon – Fotolia

Les mères doivent être prévenues de l'éventualité de la survenue d'un engorgement ; il est conseillé de leur apprendre à le prévenir, à identifier les signes d'engorgement et à y faire face. La prévention de l'engorgement repose sur des tétées précoces, sans restriction de leur fréquence et de leur durée.

Aucun traitement de l'engorgement n'a fait la preuve de son efficacité hormis l'expression du lait (manuelle ou à l'aide d'un tire-lait) qui réduit la stase lactée quand l'enfant est incapable de prendre le sein ou tète de façon inefficace. L'expression de lait doit être suivie d'une tétée par le bébé.

Même si le bénéfice d'un traitement symptomatique (application de froid ou de chaud) n'est pas démontré, il peut être utilisé s'il procure un soulagement à la mère. La restriction hydrique, le bandage des seins aggravent l'inconfort de la mère et ne sont pas recommandés.•

I. Mortier et F. Bretelle déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Item 227

Voir l'item complet page 851
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention sur des points importants.

Pourquoi et comment entreprendre un traitement conservateur en cas d'infection liée à un cathéter ?

Dr David Lebeaux[1], Dr Benoit Pilmis[1,2]

1. Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, AP-HP, hôpital Necker-Enfants malades, centre d'infectiologie Necker-Pasteur et institut Imagine, Paris, France
2. Équipe mobile de microbiologie clinique, groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris, France
david.lebeaux@yahoo.fr

En cas d'infection liée à un cathéter, l'ablation du cathéter sera toujours l'attitude la plus efficace pour éliminer la source de l'infection. Néanmoins, chez certains patients, la décision d'ablation du cathéter est rendue complexe du fait de la « préciosité » de ce cathéter. Ainsi, les cathéters veineux de longue durée sont des dispositifs précieux dans le sens où les patients gardent une indication d'accès veineux durant plusieurs mois, voire plusieurs années. De plus, l'insertion d'un nouveau cathéter de longue durée est un geste plus complexe et coûteux que pour les cathéters de courte durée. Ces patients ont souvent des comorbidités (thrombopénie, anticoagulation) ou bien des séquelles de complications liées à d'autres cathéters par le passé (séquelles de thromboses dans d'autres territoires veineux) qui rendent la décision d'ablation du cathéter difficile. Chez ces patients, il est important de connaître les modalités du traitement conservateur dont l'objectif est de traiter l'infection sans retirer le cathéter.

La source d'une infection liée au cathéter dépend du type de cathéter employé. Classiquement, les cathéters de courte durée sont contaminés par voie extraluminale, tandis que les cathéters de longue durée sont contaminés par voie intraluminale. Cette différence vient du fait que ces derniers sont souvent tunnellisés (**fig. 2B, page 852**), et que ce trajet sous-cutané fait barrière à la migration extraluminale des micro-organismes.

Si la colonisation prédomine à la face interne du cathéter (comme dans le cas des cathéters de longue durée), elle est donc accessible à un traitement local, à l'intérieur du cathéter. Ce traitement local est appelé « verrous d'antibiotiques ». Le principe est d'injecter un volume limité (sensé remplir le volume interne du cathéter) d'une solution d'antibiotique fortement concentrée. Après injection, le cathéter ne doit pas être utilisé pour permettre à ce « verrou » d'agir pendant 12 à 24 heures. Ensuite, le verrou est aspiré et un nouveau verrou peut être instillé. L'objectif de cette stratégie est de permettre aux antibiotiques fortement concentrés d'éradiquer les bactéries au sein du biofilm.

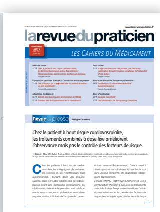
Un traitement conservateur est actuellement défini par l'association de verrous d'antibiotiques et d'antibiotiques systémiques durant 10 à 14 jours.

Il s'agit d'une option thérapeutique en cas d'infection non compliquée liée à un cathéter veineux central de longue durée lorsqu'elle est causée par un staphylocoque à coagulase-négative ou une entérobactérie. Il est fondamental de connaître et de rechercher les contre-indications à cette stratégie : complications locales, loco-régionales ou à distance (**fig. 4, page 856**). De plus, il faut garder en tête que cette stratégie ne doit pas être proposée si l'infection est causée par *S. aureus, Candida spp.* et, dans une moindre mesure, *P. æruginosa.*

Si cette stratégie est décidée, la surveillance est fondamentale afin de rechercher un échec du traitement (survenant dans 10 à 30 % des cas) : surveillance quotidienne de la fièvre et de la survenue de signes cliniques de complications et réalisation systématique d'hémocultures à J3 du traitement et à distance de la fin du traitement (pour rechercher une récidive de l'infection).

En cas d'échec du traitement conservateur, l'ablation du cathéter est indispensable.•

D. Lebeaux a été orateur rémunéré par MSD France au cours des Journées de formation en infectiologie et hématologie en juin 2013 et aux Journées nationales d'infectiologie en juin 2014. B. Pilmis ne déclare aucun lien d'intérêts.



Erratum

Dans l'article « Les inhibiteurs de la 5-α-réductase en seconde intention : un avis surprenant ! », publié dans *Les Cahiers du Médicament* de juin 2014 (Rev prat 2014;64[suppl n°6]:S3-5), une erreur nous a été signalée par l'auteur. Page S4, à la fin du troisième paragraphe, il fallait lire : « Dans ces mêmes études de prévention, il a été montré une élévation du risque de cancer de haut grade avec le temps : 0,5 % de cancers classés Gleason 8-10 après 3 et 4 ans de traitement avec le dutastéride versus moins de **0,1 %** avec un placebo.[4] »

Item 74
Q 45

FOCUS

Voir l'item complet page 859
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention
sur des points importants.

Actualité dans le sevrage alcoolique

Pr François Paille[1], Pr Romain Moirand[2]
1. Service de médecine L-addictologie, bâtiment P.-Canton, hôpital de Brabois, 54500 Vandœuvre, France
2 Unité d'addictologie, SMF, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex, France
f.paille@chu-nancy.fr

Quatre points résument l'essentiel des autres intérêts actuels sur cette question

Importance du problème et insuffisance de traitement

La consommation excessive d'alcool entraîne de multiples conséquences à court et à long terme.

Ainsi, l'alcool est responsable de 49 000 décès en France. Il est directement la cause de plus de 60 maladies. Il faut y ajouter de très nombreuses difficultés personnelles, familiales, professionnelles, sociales individuelles et collectives.

En comparaison, trop peu de patients présentant un trouble lié à l'usage de l'alcool sont pris en charge :10-20 % seulement, ce qui fait de cette pathologie la plus sous-traitée des troubles mentaux.

Repérage précoce

De façon à combler ce déficit de prise en charge, un repérage le plus précoce possible est nécessaire de façon à éviter l'évolution vers les formes sévères de la conduite d'alcoolisation et leurs complications.

De plus, le traitement de ces stades précoces est efficace moyennant des interventions simples, peu coûteuses, parfaitement réalisables par les médecins généralistes, dites interventions brèves.

Une bonne connaissance des outils de repérage et de la technique d'intervention brève est indispensable.

Évolution des concepts

Les concepts ont beaucoup évolué ces dernières années sur deux questions qui sont liées.

L'objectif thérapeutique a longtemps été basé uniquement sur la dépendance renvoyant à la nécessité de l'abstinence, alors même que l'usage sans dépendance est plus fréquent mais encore moins repéré et traité. La conception actuelle dans l'ensemble du champ de l'addictologie est de proposer un seul objectif qui est la réduction des risques et des dommages. Des méthodes différentes sont utilisables selon les produits. Pour l'alcool, la seule méthode est la réduction de consommation qui peut aller jusqu'à l'arrêt de celle-ci (abstinence).

Pour les patients les plus sévèrement atteints, alcoolo-dépendants, l'abstinence reste l'objectif le plus pertinent et le plus stable dans le temps. En revanche, pour les patients les moins touchés, la réduction de consommation est un objectif réaliste. Elle peut également être proposée, éventuellement comme objectif intermédiaire, chez les patients qui ne parviennent pas à atteindre l'abstinence ou qui ne le souhaitent pas.

L'autre évolution majeure est la nécessité d'un accompagnement centré sur le patient et de type motivationnel. Les études montrent que le résultat du traitement est meilleur si l'objectif thérapeutique n'est pas imposé au patient, mais que celui-ci choisit ce qui lui convient le mieux à un moment donné.

Situations les plus graves

Les cas plus lourds nécessitent une évaluation globale : catégorie d'usage, complications somatiques, psychiques et sociales, recherche de co-addictions et évaluation de la motivation. Le nombre et l'importance des co-morbidités impliquent souvent une approche pluridisciplinaire.

Un accompagnement psychosocial plus ou moins lourd selon les besoins du patient et les possibilités du médecin concerné (médecin généraliste ou prise en charge par une structure spécialisée en addictologie) est essentiel. Il repose sur le renforcement motivationnel, la compliance au traitement et, selon les cas, sur diverses méthodes psychothérapiques. Un travail en réseau est nécessaire.

De nouveaux médicaments sont apparus qui peuvent être associés à cet accompagnement.

Dans un objectif de réduction de consommation : nalméfène (AMM) ou baclofène (RTU).

Si l'objectif est l'abstinence, après un temps de sevrage, on peut prescrire :
– en première ligne : acamprosate ou naltrexone ;
– en deuxième ligne : baclofène voire disulfirame.

Nécessité d'une évaluation globale

En pratique : quels sont les éléments à évaluer pour faire le bilan d'un patient lors d'une première consultation ? (cette évaluation s'étale souvent sur plusieurs consultations).

Mode d'alcoolisation

1. Existe-t-il des signes de sevrage physique ?

- Le patient a-t-il des tremblements, des sueurs, de l'anxiété le matin, qui cèdent à la prise d'alcool ?
- Des vomissements matinaux ?
- Peut-il sans difficulté physique se passer d'alcool quelques jours ?
- A-t-il des antécédents d'accidents de sevrage ?

2. Quel est le mode de consommation ?

- Quotidienne, régulière ou par excès ponctuel plus ou moins fréquent
- En groupe, convivial, dans les occasions sociales ou solitaire, à visée psychotrope (pour faire cesser des symptômes anxieux ou dépressifs)

Addictions associées

Ce sont : tabac, médicaments (benzodiazépines), drogues illicites, addictions comportementales (jeu pathologique)

Examen psychiatrique

Rechercher des symptômes dépressifs, maniaques, anxieux, délirants, un trouble de la personnalité.

Évaluer le risque suicidaire : facteurs de risque, urgence, dangerosité.

S'il y a des symptômes, essayer de distinguer un trouble secondaire à l'alcool d'une pathologie préexistante mais, bien souvent, l'évolution après sevrage permet de trancher (au minimum 2 semaines d'abstinence).

Retentissement somatique : quel bilan somatique réaliser lors de l'évaluation initiale ?

1. Interrogatoire (antécédents) :

– facteurs de risque viraux (usage de drogues quelle que soit la voie d'administration, transfusions, tatouages, voyages, conduites sexuelles à risque) ;
– accidents de sevrage ;
– durée de la consommation excessive ;
– usage de tabac ou de cannabis associé/autres addictions.

2. Signes fonctionnels :

– symptomatologie ORL ;
– signes de sevrage matinaux ;
– reflux/diarrhée/épisodes de méléna, d'hématémèse ;
– troubles cognitifs ;
– douleurs des membres inférieurs, difficulté à la marche ;
– crises douloureuses abdominales ;
– signes évocateurs d'une infection sexuellement transmissible.

3. Examen clinique :

– pression artérielle, poids, taille, indice de masse corporelle ;
– hépatologique : recherche d'angiomes stellaires, d'un ictère, d'une hépatomégalie. S'assurer de l'absence de signes de cirrhose décompensée ;
– neurologique : examen cognitif (MOCA test ou BEARNI), recherche d'un syndrome cérébelleux, réflexes ostéo-tendineux, sensibilité et aspect trophique des membres inférieurs ;
– ORL : examen buccal, palpation langue, recherche d'adénopathies cervicales.

Il n'est pas recommandé de faire un examen ORL par un spécialiste de façon systématique, mais au moindre doute devant une symptomatologie fonctionnelle même modeste.

4. Bilan biologique initial :

– hémogramme ;
– ASAT, ALAT, PAL, γGT ;
– si perturbé : TP et électrophorèse des protéines sériques ;
– si hospitalisation : ionogramme sanguin, glycémie, urée et créatinine plasmatiques ;
– si bilan hépatique perturbé : échographie abdominale ;
– si bilan hépatique perturbé ou facteurs de risque viraux : sérologies virales B et C, VIH après accord du patient.

Retentissement social

Familial : retentissement sur la famille, attitude de la famille vis-à-vis de l'alcool, membres de la famille souffrant de pathologies psychiatriques ou addictives.

Professionnel : situation du patient, attitude du travail par rapport à l'alcoolisation du patient, à l'alcool en général.

Logement, dettes.

Judiciaire : situation par rapport au permis de conduire, affaires en cours.

Motivations et la demande du patient

Évaluation du niveau de motivation du patient à changer sa consommation et des raisons qui poussent le patient à demander de l'aide : personnelles, professionnelles, somatiques, judicaires… •

F. Paille déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour : Lundbeck, Ethypharm, Merck Serono et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par Lundbeck.
R. Moirand déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Lundbeck, Scherring Plough, Etypharm, D&A pharma et Reckitt Benckiser Pharmaceuticals (RBP) et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Merck Serono et Lundbeck.

ALLAITEMENT MATERNEL

Dr Isabelle Mortier, Pr Florence Bretelle
Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Nord, CHU Marseille, 13015 Marseille, France
isabelle.mortier@ap-hm.fr



EXPLIQUER les modalités et **ARGUMENTER** les spécificités de l'allaitement maternel.
PRÉCISER les complications éventuelles et leur prévention.

Introduction

L'allaitement maternel exclusif permet à la fois un développement optimal du nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois et assure une protection du nouveau-né contre les infections gastro-intestinales et dans une moindre mesure contre les infections ORL et respiratoires.

L'Organisation mondiale de la santé recommande un allaitement maternel exclusif pendant les 6 premiers mois de vie puis en association avec des compléments jusqu'à l'âge de 2 ans.

Promouvoir l'allaitement maternel reste un enjeu de santé publique.

Physiologie de l'allaitement maternel

Anatomie de la glande mammaire (fig. 1)

La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir le nouveau-né.

Chaque sein est composé d'une glande mammaire qui est une masse de densité variable. Elle est organisée en une vingtaine de lobes, chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient de 10 à 100 alvéoles. L'alvéole (ou acinus) est l'unité de base constituant la partie sécrétrice de la glande se drainant par un canal alvéolaire (canal galactophore de 3e ordre).

Les alvéoles et canaux alvéolaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de 2e ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de 1er ordre.

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon.

Le mamelon et l'aréole forment une unité : la plaque aréolo-mamelonnaire.

L'aréole, pigmentée, présente une surface irrégulière composée de petites saillies (de 10 à 20) – les tubercules de Morgagni – qui sont des glandes sébacées qui deviennent plus volumineuses et plus nombreuses durant la grossesse et que l'on nomme alors tubercules de Montgomery.

Transformation mammaire durant la grossesse

Durant la grossesse, la transformation mammaire va se faire sous l'action des hormones placentaires : les œstrogènes favorisent le développement des canaux galactophoriques et la progestérone le développement des acini et l'hypertrophie des cellules sécrétoires et myoépithéliales.

Sur le plan macroscopique, on note :
– l'augmentation de volume de la glande mammaire (en moyenne de 200 mL) par hyperplasie de l'épithélium glandulaire remplaçant peu à peu le tissu adipeux environnant et par des phénomènes congestifs dus à l'hyperplasie épithéliale et phénomènes vasomoteurs ;

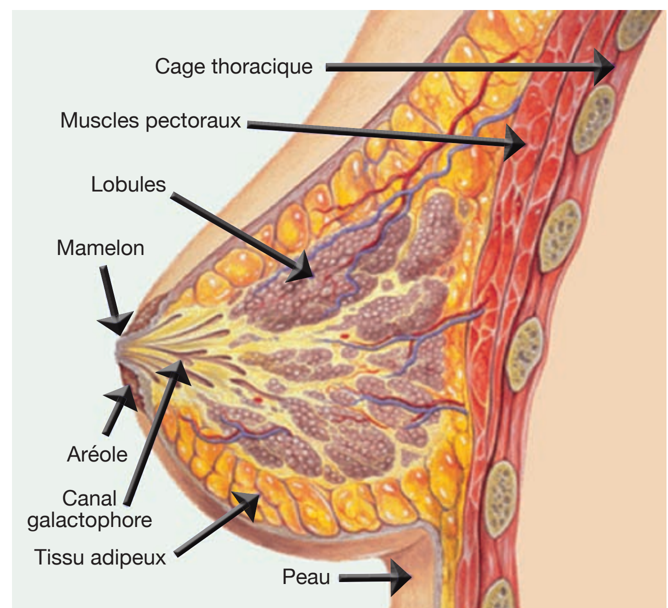


FIGURE 1 Anatomie du sein, coupe sagittale.

– la transformation de l'aréole et du mamelon : la coloration de l'aréole s'accentue, les tubercules de Montgomery s'hypertrophient, le mamelon paraît plus mobile et plus saillant ;
– en fin de grossesse, le tissu graisseux a quasiment disparu au profit du tissu glandulaire qui est perçu sous forme de lobes durs et tendus, la pression douce du mamelon fait perler un peu de colostrum, la peau des seins devient fine et le réseau veineux superficiel de Haller est bien visible.

Sur le plan histologique, deux phénomènes sont à distinguer au cours de la grossesse :
– la mammogenèse (1er et 2e trimestres de grossesse) correspond à un processus de multiplication cellulaire. On assiste à une croissance du parenchyme glandulaire par multiplication cellulaire et mise en place de l'organisation lobulo-acineuse (les bourgeons épithéliaux se transforment en alvéoles, les canaux collecteurs s'allongent et se ramifient) ;
– la lactogenèse (fin de grossesse) correspond à un processus de transformation cellulaire. On assiste à une différenciation des cellules épithéliales en cellules sécrétoires capables de produire du lait.

Physiologie et contrôle hormonal de la lactation

Le lait est fabriqué par les cellules sécrétoires de l'épithélium mammaire.

À l'accouchement, la délivrance du placenta provoque une chute hormonale et notamment de progestérone entraînant alors une libération de prolactine.

La stimulation du mamelon va provoquer un double pic sécrétoire :
– le pic de prolactine active la synthèse et la sécrétion des constituants du lait (galactopoïèse) ;
– le pic d'ocytocine favorise l'éjection du lait (action sur les cellules myoépithéliales).

Au cours de la lactation, on assiste à une modification de la composition du lait maternel (**fig. 2**).

Le colostrum est sécrété en faible quantité (30 mL le premier jour) les 2 à 3 premiers jours : il est riche en protéines (immunoglobuline A) et en cellules immunitaires mais pauvre en éléments nutritifs.



FIGURE 2 À gauche : colostrum (riche en eau et pauvre en matière grasse). À droite : lait maternel (plus grande teneur en matière grasse pour satisfaire la faim).

La « montée de lait » survient au 3e jour : le lait maternel va devenir de plus en plus nutritif par sa grande teneur en matière grasse assurant la satiété du nouveau-né.

Bénéfices de l'allaitement maternel

Le lait maternel a une fonction nutritive pour le nouveau-né : il est composé d'eau, d'oligo-éléments, de glucides (lactose), protéines (caséines) et lipides répondant aux besoins spécifiques du nouveau-né, avec une modification de la composition du lait au cours de la croissance de l'enfant pour son développement et sa croissance.

Le lait maternel contient des éléments non nutritifs : immunoglobulines, lysozyme, lymphocytes, polynucléaires, macrophages apportant au nouveau-né une protection passive contre certaines infections.

Les avantages de l'allaitement maternel sont maintenant bien connus :
– immunologique : il permet un apport de facteurs immunitaires essentiels conférant une protection du nouveau-né contre certaines infections notamment ORL et digestives ;
– psychologique : il favorise la relation mère-enfant ;
– économique : il représente un gain financier par rapport à un allaitement artificiel ;
– il y a réduction du risque de cancer du sein en cas d'allaitement prolongé.

Bonne conduite de l'allaitement maternel

Une mise au sein précoce (dès la salle d'accouchement) doit être encouragée, elle permet une montée de lait plus précoce par succion du mamelon, l'absorption de colostrum très riche en immunoglobulines et la relation mère-enfant immédiate favorisée.

Il faut privilégier un rythme des tétées libre, conditionné par la demande du nouveau-né (initialement toutes les 2-3 heures) avec temps de mise au sein suffisant (au moins 20 minutes) et prise des deux seins au cours de chaque tétée.

L'installation du nouveau-né doit être correcte (confortable, face à la mère), bouche largement ouverte prenant toute l'aréole et langue vers le bas.

Quelques règles hygiéno-diététiques doivent être suivies chez la mère : les mamelons doivent être régulièrement nettoyés et séchés ; la mère doit avoir une hydratation abondante ainsi qu'une alimentation variée riche en calcium, avec un arrêt de toute consommation d'alcool et de tabac ainsi que de la prise de traitement circulant dans le lait.

Il existe des contre-indications à l'allaitement maternel :
– pour la mère : antécédent de psychose puerpérale, certains traitements au long cours (antivitamine K, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antithyroïdiens de synthèse), infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [à noter que dans les pays en voie de développement le risque de transmission

Allaitement maternel

POINTS FORTS À RETENIR



- Le lait maternel contient des éléments nutritifs et non nutritifs (immunitaires) avec une évolution quantitative et qualitative du lait tout au long de l'allaitement adaptée aux besoins nutritionnels du nourrisson.
- Le bénéfice de l'allaitement maternel est triple : psychologique, immunologique et économique.
- Les deux principales contre-indications à l'allaitement maternel sont l'infection maternelle par le VIH et la galactosémie chez le nouveau-né.
- Les complications maternelles de l'allaitement sont représentées par les crevasses du mamelon, l'engorgement mammaire, la lymphangite ou mastite inflammatoire, la galactophorite ou mastite infectieuse nécessitant un traitement antibiotique et l'abcès du sein, complication la plus sévère, imposant un arrêt de l'allaitement et une prise en charge chirurgicale.
- La survenue d'un abcès du sein ne contre-indique pas l'allaitement pour les grossesses ultérieures.



FIGURE 3 Crevasse du mamelon.



FIGURE 4 Lymphangite mammaire.

du VIH doit être mis en balance avec le risque de morbidité et de décès par malnutrition ou autres maladies infectieuses gastro-intestinales ou pulmonaires notamment], pathologie locale du mamelon (herpès, varicelle, gale) ;
– pour le nouveau-né : galactosémie (déficit en galactose-1-phosphate uridyltransférase).

Complications maternelles de l'allaitement

Crevasses du mamelon (fig. 3)

Fréquentes, elles surviennent en général au début de l'allaitement (premiers jours à premières semaines). Elles sont favorisées par une technique d'allaitement incorrecte (mauvaise position du nouveau-né, prise du sein avec irritations du mamelon, tétées trop prolongées).

Le diagnostic est clinique : à l'interrogatoire, les tétées sont décrites comme très douloureuses, l'inspection du mamelon retrouve des érosions superficielles pouvant parfois entraîner un saignement lors des tétées.

Le traitement est symptomatique : nettoyage et séchage du mamelon après chaque tétée pour éviter la macération, hydratation du mamelon par crèmes grasses et cicatrisantes, port de bout de sein en silicone si les tétées sont trop douloureuses, correction de la technique d'allaitement (positionnement du nouveau-né, rythme et durée des tétées) qui doit être poursuivi.

Engorgement mammaire

Souvent contemporain de la montée laiteuse par inadéquation entre production et éjection du lait, il peut se manifester tout au long de l'allaitement, favorisé par une mauvaise conduite de celui-ci.

Il correspond à une congestion mammaire.

Le diagnostic est clinique : on retrouve un fébricule à 38 °C, les seins sont douloureux, durs, tendus de façon bilatérale.

Le traitement est symptomatique :
– favoriser l'expression du lait par la vidange manuelle ou avec tire-lait, douche chaude sur les seins ; on peut avoir recours à une injection d'ocytocique (Syntocinon 2 UI) avant la tétée ;
– traitement antalgique : anti-œdémateux, cataplasmes locaux (antiphlogistine) ;
– correction de la technique d'allaitement au plus vite.

L'engorgement doit régresser en 24 à 48 heures.

Lymphangite mammaire ou mastite inflammatoire (fig. 4)

Il s'agit d'une inflammation du réseau lymphatique mammaire faisant souvent suite à des crevasses du mamelon ou à un engorgement mammaire insuffisamment pris en charge.

Sur le plan physiopathologique, on retrouve une stase lactée dans les alvéoles (mauvaise vidange du sein) entraînant une compression des vaisseaux sanguins et lymphatiques bloquant la circulation normale et aboutissant à des réactions inflammatoires locales et générales.

Le diagnostic est clinique :
– début brutal ;
– fièvre élevée (39-40 °C) avec frissons ;
– mastodynie intense unilatérale ;
– placard rouge, chaud, douloureux occupant un quadrant du sein avec traînée inflammatoire en direction de l'aisselle, adénopathie(s) axillaire(s) satellite(s) douloureuse(s) ;
– le lait recueilli sur une compresse est propre, absence du pus (signe de Budin négatif).

Le traitement est symptomatique, en ambulatoire :
– poursuite de l'allaitement, en favorisant une bonne vidange du sein après chaque tétée (tire-lait si besoin) ;
– traitement anti-inflammatoire par voie générale (aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]) ;
– traitements antalgiques locaux (cataplasmes d'antiphlogistine) ;
– correction de la technique d'allaitement ;
– surveillance de la régression de la fièvre et des douleurs.

La mise en place d'une antibiothérapie en première intention n'est pas recommandée.

Elle pourra s'envisager en cas de persistance des symptômes au-delà de 48 heures malgré un traitement bien conduit, ce qui ferait suspecter une mastite infectieuse.

Galactophorite ou mastite infectieuse

Les galactophores sont infectés avec pullulation microbienne faisant souvent suite à une lymphangite insuffisamment traitée.

Sur le plan clinique :
– début plus progressif (plusieurs jours) ;
– fièvre plus modérée (38,5-39 °C) ;
– mastodynie unilatérale, avec un sein paraissant plus ferme que l'autre ;
– signe de Budin positif : le lait recueilli sur une compresse paraît souillé de pus.

Un examen cytobactériologique du lait permet d'identifier le germe en cause (fréquemment un staphylocoque doré) afin d'adapter au mieux le traitement antibiotique.

Le traitement est ambulatoire :
– l'allaitement doit être suspendu sur le sein atteint : le lait doit être tiré et jeté jusqu'à la guérison. En revanche, l'allaitement peut être poursuivi sur le sein controlatéral ;
– l'antibiothérapie per os après prélèvements bactériologiques est active sur le staphylocoque doré (germe le plus souvent mis en évidence), à adapter secondairement à l'antibiogramme pour une durée suffisante (15 jours) ;
– les anti-inflammatoires et antalgiques sont administrés par voie générale ou locale (cataplasmes).

L'évolution est en général favorable si le traitement est bien conduit ou peut évoluer vers un abcès du sein.

Abcès du sein

Il complique le plus souvent une galactophorite négligée.

Sur le plan clinique, on retrouve :
– un tableau préalable de galactophorite ;
– un syndrome infectieux franc : fièvre à 40 °C, parfois oscillante, altération de l'état général ;
– une douleur mammaire importante, lancinante et pulsatile, réveillant la patiente la nuit ;
– à l'examen, un sein inflammatoire (augmenté de volume, rouge, chaud, tendu) ; la palpation (très douloureuse) met en évidence une collection fluctuante.

Le traitement est chirurgical :
– hospitalisation de la patiente en service de chirurgie gynécologique ;
– arrêt de l'allaitement ;
– prélèvements bactériologiques (bactériologie du lait, hémocultures) ;
– bilan préopératoire, consultation d'anesthésie ;
– incision, mise à plat de l'abcès avec prélèvements bactériologiques en cours d'intervention, lavage abondant, drainage ;
– antibiothérapie par voie parentérale initialement adaptée à l'antibiogramme pour une durée suffisante (15 jours) ;
– traitement antalgique.

La survenue d'un abcès, complication la plus grave de l'allaitement, ne contre-indique pas l'allaitement pour des grossesses ultérieures.•

I. Mortier et F. Bretelle déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

POUR EN SAVOIR +

Haute Autorité de santé. Favoriser l'allaitement maternel, 2006.

Gras-Le Guen C, Boscher C, Vrignaud B, Boudault S. Urgences médicales du premier mois de vieRev Prat 2015;65(5):631-8.

SURVEILLANCE ET COMPLICATIONS DES ABORDS VEINEUX

Dr David Lebeaux[1], Dr Benoit Pilmis[1,2]
1. Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, AP-HP, hôpital Necker-Enfants malades, centre d'infectiologie Necker-Pasteur et institut Imagine, Paris, France
2. Équipe mobile de microbiologie clinique, groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris, France
david.lebeaux@yahoo.fr



Situations cliniques fréquentes et/ou urgentes

La prise en charge de multiples pathologies aiguës ou chroniques impose l'utilisation de cathéters veineux pour permettre l'injection de traitements tels que les antibiotiques, les chimiothérapies anticancéreuses, la nutrition parentérale ou des solutés de réhydratation. Le choix entre les différents types de cathéter existants dépend de la nature et de la durée du traitement intraveineux nécessaire, du terrain du patient mais également de sa gravité clinique. Bien qu'ils apportent un bénéfice clinique aux patients, le recours à ces cathéters veineux expose à des complications dont la fréquence et la prise en charge dépendra du type de cathéter concerné. Il est donc important de distinguer les cathéters veineux selon 2 critères : « central » *versus* « périphérique » et « courte durée » *versus* « longue durée ».

Différents types de cathéter veineux en fonction des situations cliniques

La première dichotomie se fait entre les cathéters périphériques et les cathéters centraux. Les cathéters périphériques sont insérés dans une veine périphérique, de faible calibre, et leur longueur est comprise entre 19 et 45 mm (**fig. 1A**). Ces cathéters périphériques sont rapidement insérés (environ 10 minutes) et permettent l'injection de n'importe quel traitement intraveineux, à condition qu'il ne soit pas veinotoxique et que le débit de perfusion soit compatible avec le diamètre du cathéter. L'insertion de ces cathéters périphériques est un geste infirmier réalisé sur prescription médicale.

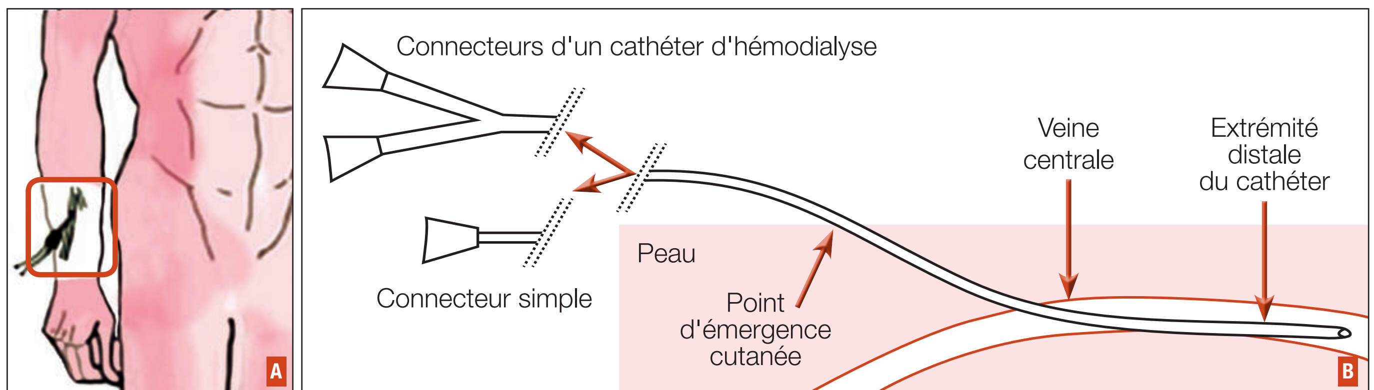


FIGURE 1 **Les différents types de cathéter de courte durée.** A. Cathéter veineux périphérique. B. Cathéter veineux central. Le cathéter veineux central de courte durée peut être utilisé pour l'injection de substances intraveineuses (connecteur simple) ou à l'hémodialyse.

Les cathéters centraux sont insérés dans des veines centrales de gros calibre (veine sous-clavière, jugulaire interne ou fémorale) et peuvent être indiqués dans 3 contextes :

– l'injection chronique (prolongée ou répétée) de substances veinotoxiques (chimiothérapie anticancéreuse ou nutrition parentérale) ;
– l'hémodialyse ;
– l'abord veineux d'un patient présentant une défaillance d'organe (contexte de réanimation) ou en cas d'échec à la mise en place d'un cathéter périphérique.

Parmi ces cathéters veineux centraux, il est possible de distinguer les cathéters de courte durée (laissés en place moins de 10 à 14 jours) et les cathéters de longue durée. Tous les cathéters centraux sont insérés par des médecins (anesthésiste-réanimateur, chirurgien ou radiologue) et imposent des mesures d'asepsie proches de celles d'un bloc opératoire (v. plus bas). Les cathéters centraux de courte durée (**fig. 1B**) sont classiquement utilisés et posés en réanimation chez les patients présentant une ou plusieurs défaillances d'organes ou bien pour les patients nécessitant un traitement intraveineux court mais pour lesquels l'insertion d'un cathéter veineux périphérique a échoué. Les cathéters de longue durée peuvent être maintenus plusieurs mois voire plusieurs années chez les patients. Les cathéters de longue durée correspondent aux chambres implantables (**fig. 2A**), aux cathéters tunnellisés (**fig. 2B**) et aux PICC-line (pour *peripherally inserted central catheters*) (**fig. 2C**). Le fait que ces cathéters de longue durée soient totalement implantés ou fassent l'objet d'une tunnellisation réduit le risque de contamination microbienne. En effet, le trajet sous-cutané (ou tunnellisation) fait office de barrière mécanique à la migration des micro-organismes présents à la surface de la peau (**fig. 2B**). Les principales indications de ces cathéters veineux centraux de longue durée sont l'injection chronique de chimiothérapie anticancéreuse ou de nutrition parentérale et l'hémodialyse chronique (dans l'attente de transplantation rénale ou de la confection d'une fistule artério-veineuse).

Le choix entre l'un ou l'autre de ces cathéters dépend donc de l'indication et du type de substances intraveineuses administrées mais également de la durée prévue des soins. Quel que soit le type de cathéter, certains éléments de prise en charge sont communs en termes de conditions d'insertion et de surveillance.

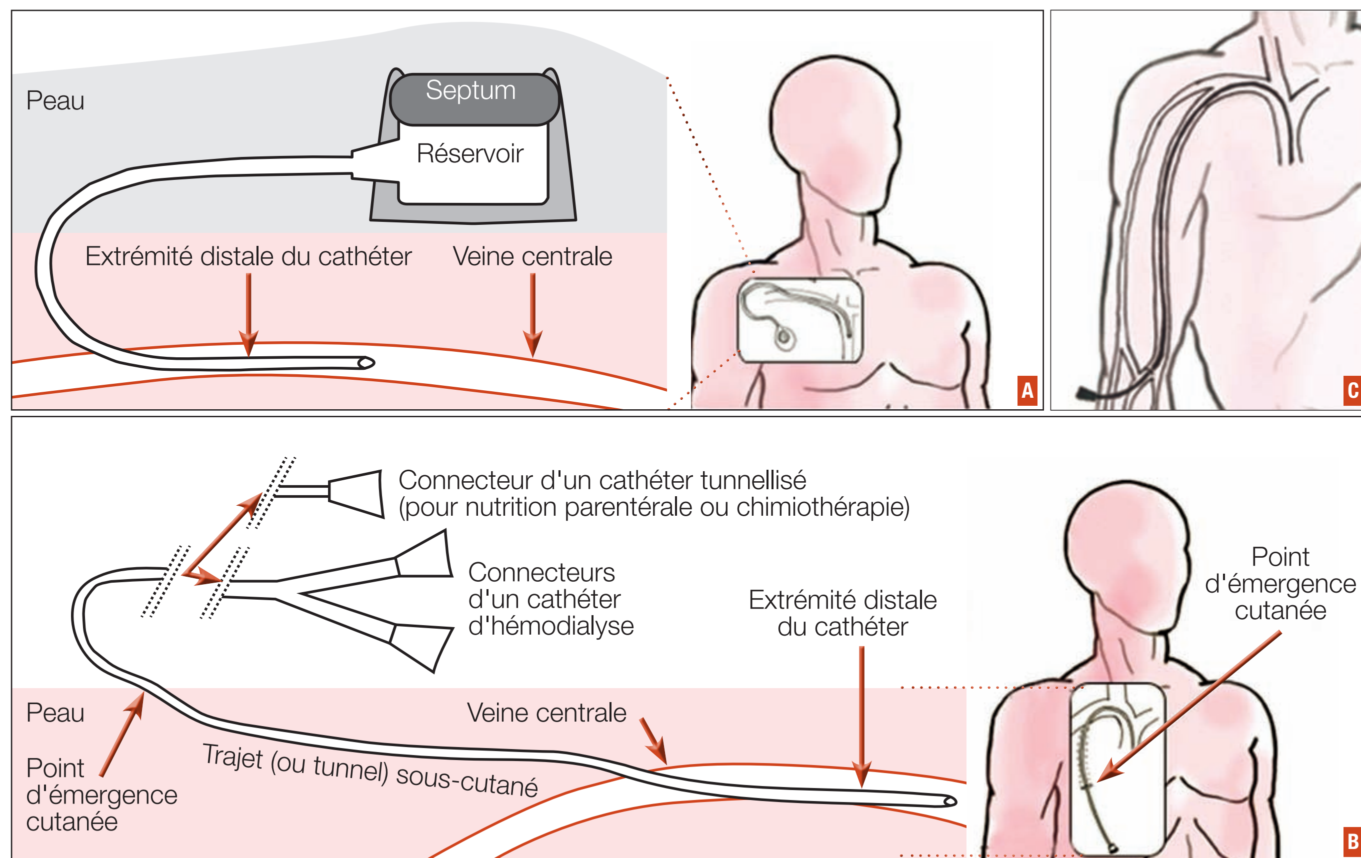


FIGURE 2 **Les différents types de cathéter veineux centraux de longue durée.** A. Chambre implantable. B. Cathéter tunnellisé dédié à l'hémodialyse, à la nutrition parentérale ou la chimiothérapie anticancéreuse. C. PICC-line pour « peripherally inserted central catheter » ou cathéter central inséré par voie périphérique. Le cathéter est inséré au pli du bras, puis chemine en intravasculaire pour rejoindre la veine cave supérieure. Ces PICC-line sont habituellement posés par les radiologues.

Pose et surveillance des abords veineux

Conditions de pose et d'asepsie

1. Cathéters veineux périphériques

Ils peuvent être insérés au lit du patient, par une infirmière ou un médecin. Le choix du calibre du cathéter dépend de l'indication et de l'état veineux du patient. Par exemple, une injection de produit de contraste iodé ou un remplissage vasculaire imposent d'utiliser un cathéter de gros calibre (16 ou 14G). Inversement, un cathéter de plus petit calibre sera utilisé en pédiatrie ou pour l'injection de solutés à faible débit. L'insertion doit être préférentiellement faite aux membres supérieurs, en évitant un bras site d'un curage ganglionnaire, d'une radiothérapie, d'une tumeur, d'une fistule artério-veineuse, d'une paralysie ou de lésions cutanées infectées. La pose du cathéter impose une désinfection des mains par friction hydro-alcoolique et le port de gants non stériles puis une antisepsie cutanée en 5 temps : détersion avec un savon antiseptique, rinçage, séchage, antiseptique alcoolique puis séchage spontané avant d'insérer le cathéter. Après insertion, la pose du cathéter périphérique doit être consignée sur une fiche de suivi.

2. Cathéters veineux centraux

L'insertion des cathéters veineux centraux est réalisée par une équipe entraînée et avec des mesures d'asepsie chirurgicale (masque, coiffe ainsi que blouse, gants et larges champs stériles). Les cathéters de longue durée sont implantés au bloc opératoire, dans une salle à empoussièrement maîtrisé, alors que les cathéters veineux centraux de courte durée peuvent être insérés au lit du patient en réanimation tout en recourant aux conditions d'asepsie chirurgicale. L'antisepsie cutanée en 5 temps est là aussi indispensable, de même que le recours à un antiseptique alcoolique (chlorhexidine ou polyvidone iodée) pour la préparation cutanée. La pose sous contrôle échographique améliore le confort du patient, réduit significativement le nombre de tentatives et le risque de thrombose veineuse. L'antibioprophylaxie systémique n'est pas indiquée pour prévenir les infections liées aux cathéters veineux centraux ou périphériques. Pour les cathéters centraux posés en territoire cave supérieur, il est fondamental de réaliser une radiographie de thorax afin de vérifier leur bon positionnement : l'extrémité distale du cathéter doit se trouver à la jonction veine cave supérieure/oreillette droite afin de réduire le risque de complications mécaniques et thrombotiques.

Surveillance après la pose et mesures de prévention

Un cathéter périphérique ne peut être maintenu que 4 jours (96 heures) et doit être retiré dès que son maintien n'est plus indispensable ou en cas de complication locale ou générale. Un pansement transparent stérile doit être privilégié pour permettre l'inspection du site ponctionné et ce pansement n'est changé qu'en cas de souillure ou de décollement. Chaque manipulation des tubulures et des robinets impose une désinfection des mains par friction hydro-alcoolique. La surveillance est clinique par inspection biquotidienne à la recherche de signes de complications locales ou générales : fièvre, signes inflammatoires cutanés locaux (érythème, chaleur, douleur, écoulement purulent), induration de la veine, signes de diffusion du soluté autour de la veine. Cette surveillance est renforcée en cas d'injection de substances veinotoxiques (chimiothérapie, potassium) pour lesquelles une diffusion du soluté hors de la veine pourrait avoir de graves conséquences.

La durée maximale de maintien d'un cathéter central de courte durée est de 14 jours, sauf conditions exceptionnelles. Néanmoins, il doit être retiré dès que son maintien n'est plus indispensable ou en cas de complications locales ou générales. La surveillance est clinique et repose sur les mêmes éléments de surveillance que pour les cathéters périphériques. L'élément supplémentaire est la recherche quotidienne de signes de thrombose veineuse de la veine dans laquelle se trouve le cathéter : douleur ou œdème du membre.

Les cathéters veineux centraux de longue durée peuvent être conservés plusieurs mois : 3 mois pour les PICC-line et plus longtemps pour les cathéters tunnellisés ou les chambres implantables. Là encore, l'ablation est indiquée en cas de disparition de l'indication ou en cas de complications. Dans le cas des chambres implantables insérées pour chimiothérapie, on propose leur retrait si la durée prévisible de suspension de traitement dépasse six mois. Il n'y a pas d'indication à proposer une surveillance paraclinique pour les cathéters veineux centraux de longue durée. Après toute manipulation d'un cathéter de longue durée, un rinçage pulsé au sérum physiologique (seringue de 10 mL, en 2 ou 3 saccades) permettra de décrocher les parti-

Surveillance et complications des abords veineux

POINTS FORTS À RETENIR

- La meilleure méthode pour prévenir les complications liées aux cathéters veineux est de les éviter ou de les retirer dès que possible.
- Des conditions strictes d'hygiène à la pose et lors de toute manipulation sont fondamentales.
- Il faut suspecter l'infection liée au cathéter en cas de fièvre ou de signes cutanés inflammatoires.
- En cas de fièvre isolée, les hémocultures couplées (prélevées sur le cathéter et en périphérie) permettent de réduire le risque de retirer inutilement un cathéter veineux central.
- Dès le diagnostic de complication établi, le premier acte thérapeutique à discuter est l'ablation du cathéter, fréquemment nécessaire.

cules présentes à la surface du cathéter (médicament, nutrition parentérale). Cette mesure est particulièrement importante après transfusion ou prélèvement sanguin sur le cathéter.

L'objectif de cette surveillance est de dépister tôt la survenue d'une complication, la plus redoutée étant l'infection liée au cathéter.

Infection liée au cathéter

En cas d'erreurs d'asepsie lors de la pose ou de la manipulation d'un cathéter, des micro-organismes (bactéries ou champignons) peuvent adhérer à la surface du cathéter, sur sa face externe ou interne. Après adhésion, les micro-organismes se multiplient, produisent une matrice extracellulaire qui les protège des agressions extérieures et forment donc un biofilm microbien dont l'éradication est difficile. À ce stade, on parle de colonisation du cathéter (présence d'une quantité significative de micro-organismes à la surface du cathéter). En cas de signes cliniques (locaux ou généraux), on parle alors d'infection liée au cathéter. Cette terminologie est importante car c'est le patient qui est infecté et non le cathéter, ce dernier étant une surface inerte.

Critères diagnostiques

Le diagnostic d'infection liée au cathéter associe des critères cliniques et microbiologiques.

1. Infection locale

Infection du site de sortie du cathéter : 1) critères cliniques : induration, érythème, douleur moins de 2 cm autour du site de sortie du cathéter et/ou écoulement purulent à l'orifice ; 2) critères microbiologiques : écoulement positif à la culture.

Tunnellite : idem mais à plus de 2 cm du site de sortie du cathéter le long du trajet sous-cutané (**fig. 2B**).

Infection de la loge dans laquelle se trouve le réservoir de la chambre implantable (**fig. 2A**) : liquide sous-cutané avec culture microbiologique positive, parfois associé à une nécrose sous-cutanée.

2. Infection liée au cathéter

L'infection liée au cathéter est définie par une culture positive de l'extrémité distale du cathéter (après ablation) associée à la présence de signes cliniques d'infection. La méthode microbiologique la plus utilisée est la méthode quantitative : l'extrémité distale du cathéter est agitée (par vortex ou par sonication) dans un volume d'eau stérile déterminé. Les colonies microbiennes sont alors dénombrées, et le seuil de significativité pour une colonisation est 10^3 unités formant colonies (UFC)/mL. Cette technique permet un diagnostic *a posteriori* car elle nécessite l'ablation du cathéter.

L'association de ce critère microbiologique pour la culture de l'extrémité distale du cathéter et d'un critère clinique d'infection, qu'elle soit locale ou systémique (fièvre, syndrome de réponse inflammatoire systémique, sepsis sévère), permet d'affirmer l'infection liée au cathéter.

3. Bactériémie liée à un cathéter

Dans ce cas, il faut démontrer la bactériémie (hémoculture prélevée sur une veine périphérique positive) et apporter la preuve que cette bactériémie provient du cathéter. Deux critères sont retenus :

– le délai différentiel de positivité d'hémocultures qualitatives prélevées au même moment en périphérie et sur le cathéter. Une différence [délai de positivité de l'hémoculture périphérique] – [délai de positivité de l'hémoculture prélevée sur le cathéter] ⩾ 2 heures est prédictive d'une bactériémie liée au cathéter. Ce critère n'est utilisé que pour les cathéters veineux centraux ;
– l'association d'une hémoculture périphérique et d'une culture de l'extrémité distale du cathéter positives au même germe. Ce troisième critère permet de poser le diagnostic *a posteriori* car il nécessite l'ablation du cathéter.

Démarche diagnostique

Les critères détaillés ci-dessus permettent pour la plupart un diagnostic rétrospectif de l'infection, en s'appuyant sur les résultats de cultures microbiologiques d'une partie du cathéter ou de flacons d'hémocultures. Néanmoins, il est important de comprendre que le patient ne consulte que rarement avec un diagnostic déjà établi. Le point de départ du raisonnement est donc une suspicion d'infection liée au cathéter. Deux éléments doivent conduire à cette suspicion : l'existence de signes cutanés inflammatoires en regard du cathéter ou de son trajet sous-cutané ou l'existence d'une fièvre chez un patient porteur d'un cathéter. Ce second point est majeur : tout patient fébrile porteur d'un cathéter veineux est suspect d'infection liée au cathéter jusqu'à preuve du contraire.

La démarche diagnostique est détaillée sur la figure 3. Si l'infection est suspectée du fait de signes inflammatoires locaux, le cathéter est retiré dans l'immense majorité des cas. Il convient de réaliser des hémocultures périphériques et d'envoyer au laboratoire de microbiologie l'extrémité distale du cathéter ou bien du matériel prélevé au bloc opératoire (pus, nécrose) dans le cas des cathéters de longue durée.

Si la suspicion clinique naît de l'existence d'une fièvre isolée, il est fondamental de prélever des hémocultures couplées, c'est-à-dire 1 paire prélevée sur le cathéter et 1 paire prélevée simultanément sur une veine périphérique. Cette méthode est applicable aux cathéters centraux (de courte ou de longue durée) et impose que le volume de sang soit le même dans les différents flacons, que la provenance du prélèvement soit précisée (cathéter versus périphérie) et que les flacons soient prélevés au même moment. En parallèle, un examen clinique ± paraclinique est fondamental pour rechercher une autre cause à la fièvre. Si les hémocultures sont positives, le raisonnement s'appuiera sur le nombre de flacons positifs ainsi que sur leur origine et l'existence d'un délai différentiel entre les flacons prélevés sur le cathéter et en périphérie (**fig. 3**).

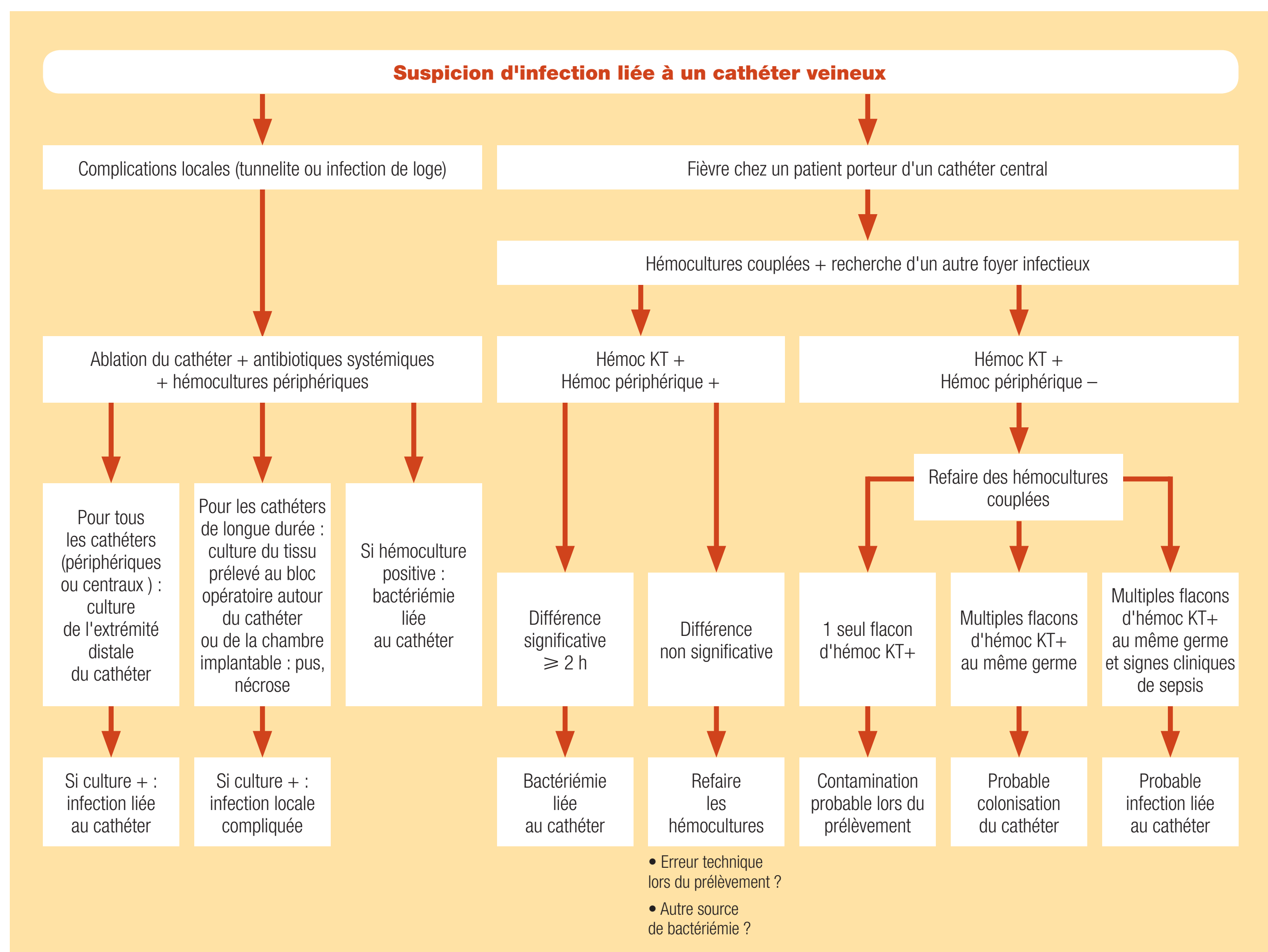


FIGURE 3 **Démarche diagnostique devant une suspicion d'infection liée à un cathéter veineux.**
L'interprétation correcte des hémocultures couplées impose qu'elles soient prélevées consécutivement et dans de bonnes conditions : même volume de sang et correctement étiquetées (heure et source du prélèvement). Hémoc : hémocultures ; KT : cathéter.

Traitement

En cas d'infection liée au cathéter, le premier acte thérapeutique à discuter est l'ablation du cathéter. Comme la source de l'infection se situe à la surface du cathéter, le retrait du cathéter est la méthode la plus rapide et la plus définitive pour traiter l'infection.

Pour les cathéters périphériques, l'ablation est systématique dès suspicion clinique de l'infection. Il ne faut pas attendre le résultat des hémocultures chez un patient porteur d'un cathéter veineux périphérique et qui présente des signes inflammatoires locaux, autour de son cathéter.

Pour les cathéters centraux de courte durée, l'ablation est recommandée en cas d'infection locale démontrée cliniquement ou de bactériémie liée au cathéter prouvée avec le critère des hémocultures couplées. Par contre, si le patient ne présente pas de signes inflammatoires locaux et qu'il est stable sur le plan hémodynamique, il est fondamental d'attendre le résultat des hémocultures avant d'envisager l'ablation du cathéter. Le danger dans ce cas est l'ablation inutile du cathéter à cause d'une fièvre d'une autre origine.

• Pour les cathéters centraux de longue durée, l'ablation ne doit être discutée qu'en cas de preuve clinique ou microbiologique d'infection liée au cathéter. En cas de bactériémie liée à un cathéter de longue durée (diagnostiquée grâce aux hémocultures couplées), l'ablation est indiquée formellement en cas de complications locales, loco-régionales ou générales (**fig. 4**). De même, l'identification de certains micro-organismes doit conduire à l'ablation du cathéter, comme *Staphylococcus aureus*, *Candida spp*. et *Pseudomonas æruginosa*. En dehors de ces cas de figure, un traitement conservateur peut être proposé dans le but de traiter l'infection sans retirer le cathéter (*v.* plus bas).

Dans tous les cas, un traitement antibiotique systémique (intraveineux initialement) doit être débuté dès le diagnostic posé. Il doit au moins couvrir les germes les plus fréquemment retrou-

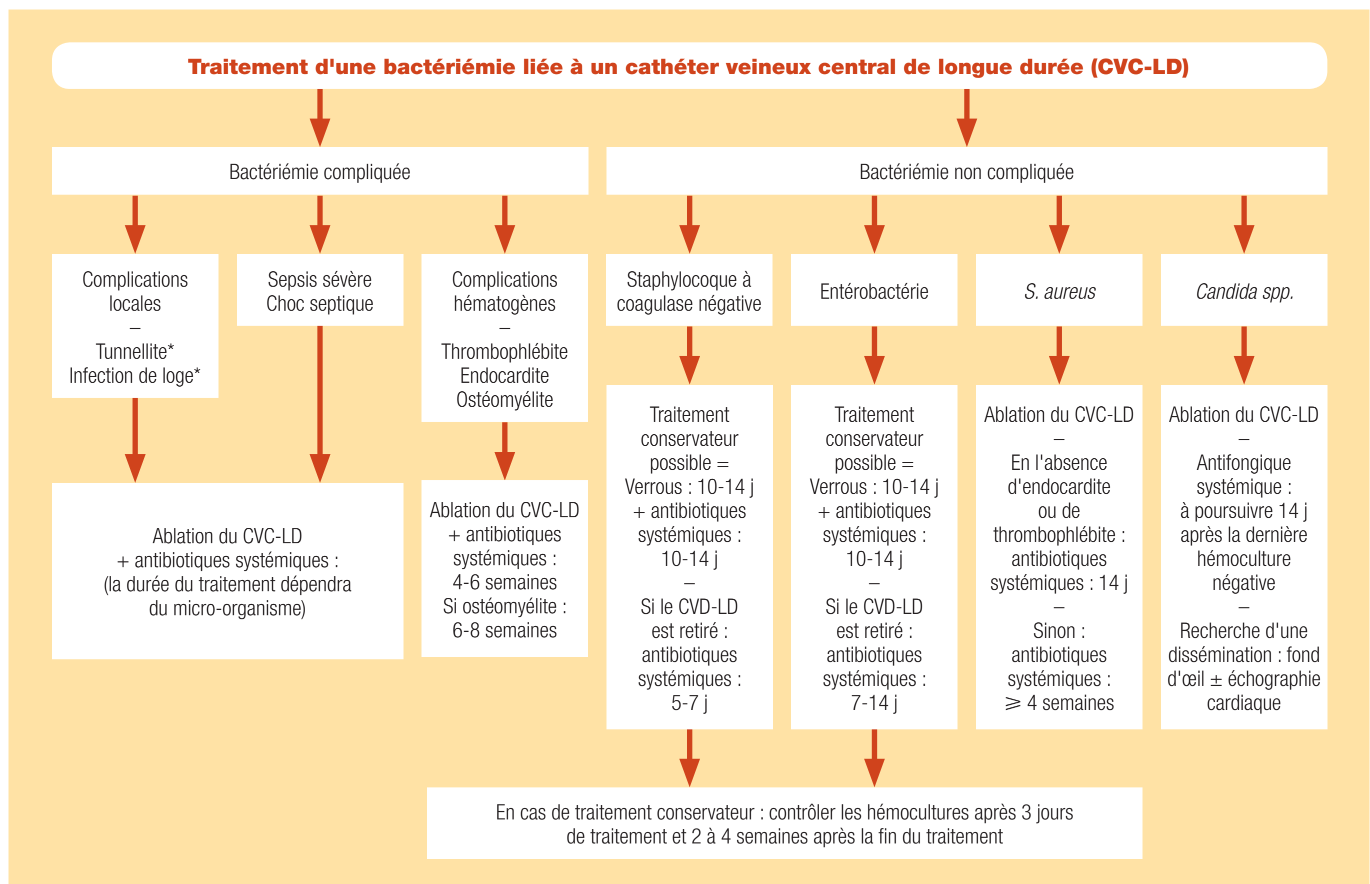


FIGURE 4 **Traitement d'une bactériémie liée à un cathéter veineux central de longue durée (CVC-LD), en fonction de la présence de complications et du micro-organisme.** La surveillance des hémocultures est indispensable en cas de traitement conservateur. La persistance d'hémocultures positives après 3 jours de traitement impose l'ablation du cathéter. * En cas de tunnellite ou d'infection de loge sans bactériémie, l'ablation du cathéter est également indiquée.

vés dans ces situations (staphylocoques). Du fait de la fréquence de la résistance à la méticilline, un glycopeptide est indispensable. Dans certaines situations (neutropénie, cathéter fémoral, signes cliniques de gravité), il faut couvrir en plus en probabiliste les bacilles à Gram négatif nosocomiaux en choisissant au moins une bêtalactamine à large spectre (dont le choix dépend de l'écologie locale et de l'existence d'un portage connu chez le patient), parfois associée à un aminoside en cas de signes cliniques de gravité. Si la suspicion d'infection est liée à la positivité des hémocultures, un examen direct permet de simplifier l'antibiothérapie probabiliste. Dès l'identification du micro-organisme en cause et de son antibiogramme, l'antibiothérapie doit être réévaluée et simplifiée (à H48-72).

Enfin, dans le cas des infections non compliquées liées aux cathéters de longue durée, un traitement conservateur peut être proposé si l'infection est causée par un staphylocoque à coagulase négative ou une entérobactérie. Ce traitement impose d'associer des antibiotiques systémiques à des verrous d'antibiotiques (v. focus).

Occlusions de cathéter et thrombose veineuse

Après l'infection, l'occlusion de cathéter est la complication la plus fréquente et concerne 14 à 36 % des cathéters. L'élément clinique qui conduit à suspecter ce diagnostic est la dysfonction du cathéter, définie par l'impossibilité d'injecter un soluté ou d'aspirer du sang par le cathéter. Il est fondamental de distinguer les occlusions thrombotiques des occlusions mécaniques ou médicamenteuses.

Occlusions thrombotiques

Les occlusions thrombotiques peuvent correspondre à des « vraies » thromboses au cours desquelles la veine dans laquelle se trouve le cathéter est atteinte car le siège d'un thrombus intraveineux. Si la veine touchée est une veine proximale de gros calibre (cathéter veineux central), un traitement anticoagulant est presque toujours indiqué, du fait du risque d'embolie pulmonaire. En cas de thrombose d'une veine superficielle (cathéter périphérique), les anticoagulants ne sont pas indiqués.

Les occlusions thrombotiques peuvent également être causées par de « fausses» thromboses. Dans ce cas, la veine est indemne, mais le thrombus est à la surface du cathéter. Soit à sa face interne (thrombus intraluminal), soit à sa face externe (manchon de fibrine). Dans ce cas, l'anticoagulation est inutile, mais un traitement local reposant sur l'injection à l'intérieur du cathéter d'un fibrinolytique peut permettre de rendre le cathéter fonctionnel à nouveau.

Occlusions mécaniques ou médicamenteuses

Dans ce cas, la dysfonction de cathéter est liée à un obstacle non thrombotique. Il peut s'agir d'une plicature du cathéter (dans sa portion externe), d'une obstruction de l'aiguille utilisée pour ponctionner la chambre implantable, d'agrégats médicamenteux, d'une compression extrinsèque par des adénopathies ou dans le cadre d'un *pinch-off* syndrome. Dans ce dernier cas, le cathéter est comprimé par une pince constituée de la première côte et de la clavicule. La complication de ce *pinch-off* est la fracture du cathéter avec migration dans la circulation pulmonaire du fragment distal. Pour prévenir et traiter ces complications, l'élément fondamental est de vérifier le bon positionnement du patient et de son cathéter, d'éviter le recours à des médicaments qui précipitent (seuls ou en association) et de réaliser une radiographie de thorax afin d'évaluer le positionnement du cathéter ou l'existence d'une compression extrinsèque.

Démarche diagnostique et thérapeutique

En cas de dysfonction du cathéter, les différentes étapes de la démarche sont les suivantes :
– vérifier que le cathéter n'est pas coudé et que l'aiguille est perméable ;
– repositionner le patient : bras le long du corps. Pour les PICC-line, il est possible de faire un test avec le bras levé ;
– rechercher l'administration de médicaments à risque de précipitation ;
– réaliser une radiographie de thorax pour rechercher une malposition du cathéter ou une compression extrinsèque ;
– rechercher des signes de thrombose veineuse (œdème ou douleur du membre). Si ces signes sont présents, prescrire une échographie couplée au Doppler veineux ou un scanner injecté afin d'authentifier la thrombose veineuse ;
– en l'absence d'anomalie à la radiographie de thorax et en l'absence de signes de thrombose veineuse, un traitement local peut être proposé, d'abord par une tentative de désobstruction au sérum physiologique avec une seringue de 10 mL par des alternances injections/aspirations pendant 10 minutes. Ensuite par l'injection intraluminale d'un thrombolytique. Le but de ce traitement est de dégrader localement le thrombus intraluminal ou le manchon de fibrine.

Message de l'auteur

La question de la surveillance et des complications liées aux abords veineux est classique et peut être abordée sous différents angles.
Ainsi, malgré la simplicité du diagnostic d'une infection locale liée au cathéter, le diagnostic d'une infection liée au cathéter chez un patient présentant comme seule symptomatologie une fièvre devient beaucoup plus compliqué du fait de la multitude des diagnostics différentiels possibles. Les comorbidités généralement associées ainsi que la pluralité des sites infectieux potentiels permettent aux auteurs de dossiers de balayer différents items de l'ECN en faisant discuter les diagnostics différentiels envisageables. En particulier chez les patients hospitalisés en réanimation, la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, l'infection urinaire nosocomiale du patient porteur de sonde urinaire, les infections du site opératoire sont des situations concrètes à savoir discuter et à bien connaître. Les auteurs pourront alors vous orienter vers le diagnostic d'infection liée au cathéter dont les modalités diagnostiques et notamment l'importance de la réalisation d'hémocultures couplées prélevées simultanément sur le cathéter central et en périphérie, et le délai différentiel de temps de pousse est à parfaitement maîtriser. L'infection liée au cathéter peut également faire l'objet de questions sur les modalités de prévention et sur les caractéristiques de l'asepsie nécessaire lors de la pose des cathéters aussi bien périphériques que centraux avec le rôle fondamental de l'antisepsie cutanée en 5 temps : détersion avec un savon antiseptique, rinçage, séchage, antiseptique alcoolique puis séchage spontané avant d'insérer le cathéter. L'évolution du dossier sur les modalités de prise en charge d'une infection liée au cathéter est possible et doit faire appel à deux axes de prises en charge :
– évaluation de l'indication à l'ablation du cathéter (signes infectieux locaux, germes particuliers : *S. aureus, Candida spp., P. æruginosa*);
– modalités de l'antibiothérapie.
En cas d'ablation du cathéter, un traitement systémique sera introduit alors qu'en cas de traitement de l'infection cathéter en place le traitement associera la plus souvent la réalisation de verrous antibiotiques sur le cathéter et une antibiothérapie systémique (v. le focus).
Enfin, il ne faudra jamais perdre de vue qu'une infection de cathéter est une infection nosocomiale relevant donc d'une déclaration au Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN).

Autres complications

Autres complications plus rares

Pneumothorax : il existe un risque de survenue de pneumothorax lors de l'insertion d'un cathéter veineux central en territoire cave supérieur, particulièrement lorsqu'il est inséré dans la veine sous-clavière. La prévention et le dépistage de cette complication requièrent une technique d'insertion adéquate et la réalisation d'une radiographie de thorax à la suite de la mise en place du cathéter.

Extravasation : c'est une complication non exceptionnelle des injections intraveineuses. Elle peut faire suite à une blessure de la veine lors de la pose du matériel d'injection mais également résulter d'une rupture de la paroi veineuse du fait de l'hyperpression. Il s'agit d'une complication généralement bien tolérée mais pouvant avoir des conséquences majeures (nécroses tissulaires sévères), dont la sévérité dépend du type de soluté ayant diffusé (produit de contraste iodé, chimiothérapie, potassium).

Fissure, voire fracture du cathéter.

Hématome lors de la pose.

Conclusion

En dépit du bénéfice clinique évident qu'ils apportent, les cathéters veineux sont associés à une morbidité importante. La connaissance des mesures préventives élémentaires à mettre en œuvre concerne autant les infirmières que les médecins, et ce dans tous les types d'exercice : libéral ou hospitalier. Malgré une physiopathologie maintenant bien connue, les infections liées aux cathéters veineux centraux représentent toujours 10 à 25 % des infections nosocomiales. La rigueur qui préside à la pose du cathéter doit être maintenue tout au long de la gestion de la voie veineuse.

La meilleure mesure pour prévenir les complications des abords veineux reste l'ablation précoce ou la non-insertion de ces cathéters. Il est donc fondamental de réévaluer quotidiennement l'indication et le choix du type d'accès veineux proposé à un patient.•

D. Lebeaux a été orateur rémunéré par MSD France au cours des Journées de formation en infectiologie et hématologie en juin 2013 et aux Journées nationales d'infectiologie en juin 2014. B. Pilmis ne déclare aucun lien d'intérêts.

POUR EN SAVOIR +



Monographie
Infections liées aux dispositifs médicaux implantés
Rev Prat 2014;64(5):617-66

IDSA 2009 Mermel, et al. Diagnostic et traitement des infections liées aux cathéters. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=mermel+and+2009+and+guidline

IDSA 2011 O'Grady, et al. Prévention des infections liées aux cathéters. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511081

SF2H 2012-2013. Recommandations professionnelles : prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux. http://www.sf2h.net/publications-sf2h.html

SF2H 2013-2014. Recommandations par consensus formalisé : bonnes pratiques et gestion des risques associés au PICC – 2013-2014. http://www.sf2h.net/publications-sf2h.html

INCa 2008. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/soins-de-support

ADDICTION À L'ALCOOL

Pr François Paille[1], Pr Romain Moirand[2]
1. Service de médecine L-addictologie, bâtiment P.-Canton, hôpital de Brabois, 54500 Vandœuvre, France
2 Unité d'addictologie, SMF, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex, France
f.paille@chu-nancy.fr



REPÉRER, DIAGNOSTIQUER, ÉVALUER le retentissement d'une addiction à l'alcool.
EXPLIQUER les indications et principes du sevrage thérapeutique.
ARGUMENTER l'attitude thérapeutique et **PLANIFIER** le suivi du patient.

Introduction

La consommation excessive d'alcool est un problème majeur de santé publique.

La France reste un des pays où l'on consomme le plus d'alcool au monde (malgré une baisse importante, surtout de la consommation de vin).

Chez les 18-75 ans, 28 % sont des buveurs à risque ponctuel (consommations excessives intermittentes qui exposent à des complications aiguës : accidents, violences) et 9 % sont à risque chronique (consommation régulière d'alcool supérieure aux seuils acceptables qui les expose à des complications somatiques, psychologiques ou sociales).

Les jeunes ont surtout une consommation ponctuelle, irrégulière, qui peut être importante (« *binge drinking* »).

L'alcool est la seconde cause de mort évitable après le tabac avec 49 000 décès par an dus à de nombreuses complications somatiques, psychiatriques et sociales. L'alcool a aussi un poids majeur dans les homicides et les accidents domestiques, du travail et de la route.

Repérer une addiction à l'alcool

Il faut insister sur le repérage précoce (= dépistage) du mésusage d'alcool afin de proposer une intervention thérapeutique le plus tôt possible, notamment aux personnes qui consomment trop sans le savoir ou sans se rendre compte des risques avant les complications graves. Dans ce cas, on parle de repérage précoce et d'intervention brève (RPIB).

Quand repérer ?

1. De façon systématique

C'est le cas :
– en médecine générale lorsqu'un patient est vu pour la première fois, dans certaines circonstances (certificat d'aptitude sportive, vaccination) ;
– en médecine du travail ;
– aux urgences (important pour apprécier le risque d'accident de sevrage…) ;
– en cas d'exposition/vulnérabilité (adolescence, grand âge, précarité, problèmes psychiatriques, autres addictions…) ;
– lors de la prescription de médicaments incompatibles avec l'alcool.

2. Devant certains signes ou circonstances qui ne sont pas spécifiques

Cependant, ces signes peuvent évoquer une consommation excessive d'alcool du fait de leur association ou répétition :
– des troubles socio-familiaux, les plus fréquents et les plus précoces : difficultés conjugales-familiales/violences domestiques, prises de risque (violences publiques, rapports sexuels non protégés…), problèmes financiers chroniques, retentissement professionnel (absentéisme…), conduite en état d'ivresse ;
– des plaintes somatiques ou des signes physiques : troubles du transit, vomissements au réveil, pyrosis, hypertension artérielle, prise ou perte de poids, troubles cutanés (rosacée), asthénie et altération de l'état général, accidents, chutes, passages répétés aux urgences et les complications somatiques de l'alcool, situation malheureusement encore la plus fréquente ;
– des plaintes neuropsychiques : syndrome dépressif, anxiété, troubles du sommeil, irritabilité/nervosité, troubles cognitifs, usage d'autres produits psychoactifs (tabac, psychotropes, drogues illicites…).

Comment repérer en pratique ?

Il faut aborder le sujet dans le cadre de l'entretien médical classique et adopter un style d'entretien empathique : attitude d'écoute, souriante, valorisante, ne jugeant pas, utilisation de questions ouvertes et écoute réflective.

3. Repérage non standardisé

Il faut commencer par des questions sur l'alimentation et le tabac puis poser une question ouverte comme par exemple « *Est-ce que vous consommez des boissons alcoolisés ?* » ; « *Qu'est-ce que vous pourriez me dire de votre consommation de boissons alcoolisées ?* »

Il faut évaluer la consommation déclarée d'alcool (CDA) en nombre de verres standard (**fig. 1**) et quantifier le nombre moyen de verres par semaine, le nombre moyen de jours de consommation, le nombre d'alcoolisations ponctuelles importantes (6 verres ou plus par occasion) par semaine ou par mois.

Les patients peuvent être classés selon leur mode d'usage en non usagers (abstinents), usagers à faible risque ou présentant un mésusage.

Il faut compléter l'évaluation en verres standard par l'appréciation du type de boissons consommées et des modalités de consommation. Il existe une ambivalence qui doit être dépistée en interrogeant sur les aspects positifs et négatifs de sa consommation.

En cas de mésusage, il faut rechercher la perte de contrôle et les autres critères de dépendance.

À la maison, les verres sont souvent plus remplis. En tenir compte ou quantifier en bouteille (utile aussi lorsque la consommation est très importante).

Contenu en alcool d'une boisson (en grammes) : pourcentage d'alcool pur dans la boisson (volume : % ou °) × volume (en mL) × 0,8 (densité de l'alcool).

Par exemple, 1 bouteille de 75 cL de vin à 12,5 % contient : 12,5/100 × 750 x 0,8 = 75 g d'alcool pur.

4. Repérage par des questionnaires standardisés

Ce sont :
– l'AUDIT : autoquestionnaire de l'Organisation mondiale de la santé en 10 questions à remettre en salle d'attente (médecine du travail, par exemple) ;
– l'AUDIT-C : trois questions de quantification (**tableau 1**, **fig. 2**) ;
– le FACE : questionnaire permettant la quantification et appréciant le retentissement (**tableau 2**).

Marqueurs biologiques de la consommation excessive d'alcool

Ils n'ont pas d'indication seuls. Ils doivent s'utiliser en complément de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

L'intérêt des marqueurs peut être :
– à visée diagnostique, pour rapporter à l'alcool une pathologie ou des symptômes alors que le patient nie sa consommation, ou pour conforter un faisceau de présomptions. Ils ne permettent pas de poser le diagnostic de dépendance ;
– pour le suivi (pour dépister une rechute) ;
– à visée éducative et motivationnelle.

Ils ne sont pas recommandés pour le repérage précoce, du fait d'une sensibilité modeste.

On utilise en pratique :
– l'alcoolémie : utile en particulier aux urgences devant des chutes, des malaises ;
– la gamma glutamyl transpeptidase (γGT) : enzyme hépatique, marqueur à la fois de consommation d'alcool et de maladie alcoolique du foie, de sensibilité médiocre (la moitié des consommateurs excessifs, un peu plus chez les dépendants).



FIGURE 1 Notion de verre standard.

TABLEAU 1

Questionnaire AUDIT-C

1 ➜ À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	
Jamais	0
1 fois par mois ou moins	1
2 à 4 fois par mois	2
2 à 3 fois par semaine	3
Au moins 4 fois par semaine	4
2 ➜ Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	
1 ou 2	0
3 ou 4	1
5 ou 6	2
7 à 9	3
10 ou plus	4
3 ➜ Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou plus ?	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
1 fois par mois	2
1 fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

Cotation : un test ⩾ 4 chez l'homme et ⩾ 3 chez la femme doit faire suspecter un mésusage d'alcool et doit faire déclencher une intervention brève. Un score ⩾ 10 évoque une dépendance. La Société française d'alcoologie a défini des algorithmes de prise en charge à partir des scores de l'AUDIT-C (fig. 2).

Concernant sa spécificité, la γGT est élevée dans la plupart des pathologies hépatiques, mais en ce qui concerne la consommation d'alcool, soit le reste du bilan enzymatique hépatique est normal, soit elle s'associe à une augmentation modérée (< 5N) des transaminases, prédominant sur les ASAT, et contraste avec des phosphatases alcalines normales, ce qui est assez typique. La γGT se normalise en 4 à 10 semaines (fonction du niveau de départ) après arrêt de la consommation. Les principaux faux positifs sont les hépatopathies métaboliques ;

– le volume globulaire moyen (VGM) est le marqueur le moins sensible (un tiers des patients), se normalise en 3 mois après arrêt de la consommation. Il y a peu de faux positifs (anémie carentielle en folates ou en B_{12}, hypothyroïdie, hyper-réticulocytose). L'association γGT-VGM a une sensibilité de 70 % à 80 % environ ;
– la *carbohydrate deficient transferrin* (CDT) est très spécifique, se normalise en quelques semaines après arrêt de la consommation. Sa sensibilité est un peu améliorée par rapport à la γGT. L'association avec la γGT augmente sa sensibilité (jusqu'à 80 %).

Diagnostic

Intoxication éthylique aiguë

Il existe une grande variabilité interindividuelle des effets aigus de l'alcool.

Les premiers signes sont mesurables dès 0,2 g/L.

Il existe trois phases dans l'ivresse :
– phase d'excitation : euphorie, toute-puissance, désinhibition ;
– phase d'ébriété : logorrhée avec parole hachée et bredouillante, dysarthrie, incoordination cérébelleuse avec démarche ébrieuse, conjonctives injectées, pensée embrouillée, vomissements ;
– phase de dépression : somnolence, endormissement voire coma.

Le diagnostic est essentiellement porté sur le tableau clinique. Il faut y penser devant un malaise, une chute (personne âgée), un accident ou une agression.

Le diagnostic est confirmé par l'éthylémie (par prise de sang ou éthylomètre) et l'évolution (régression en 3 à 6 heures).

Il existe des formes cliniques :
– excitomotrices avec risque hétéro- ou auto-agressif ;
– hallucinatoires ou délirantes (délire interprétatif de persécution ou de jalousie) ;
– convulsivantes (crises convulsives survenant avec une alcoolémie très élevée).

En général ces phases sont suivies d'un « trou noir » : amnésie de ce qui s'est passé au plus haut de l'alcoolémie.

Les complications peuvent être multiples : accidents, judiciaires (conduite en état alcoolisé, acte délictueux, ivresse publique manifeste), rapports sexuels non voulus, non protégés et leurs conséquences, violences, facteurs de risque suicidaire…

Le coma éthylique est un coma calme avec hypotonie, hypothermie, hypotension, bradycardie ; mydriase bilatérale, symétrique, peu réactive ; sans signes de localisation avec une dépression respiratoire tardive, surtout en cas d'intoxications associées. Ses complications sont l'inhalation, la pneumopathie, l'hypoglycémie, la rhabdomyolyse, l'acidocétose alcoolique, le décès (exceptionnel).

Les diagnostics différentiels sont ceux des troubles de conscience chez un patient ayant des problèmes d'alcool :
– hypoglycémie ;
– intoxications : drogues, médicaments (en particulier les benzodiazépines), monoxyde de carbone ;
– hémorragie cérébro-méningée, accident vasculaire cérébral, hématome sous- ou extradural ;
– encéphalopathie de Gayet-Wernicke ;
– épilepsie (phase post-critique, état de mal) ;
– encéphalopathie hépatique ;
– delirium tremens ;
– troubles métaboliques : hyponatrémie, acidocétose, hypercalcémie ;
– si fièvre : infections cérébro-méningées.

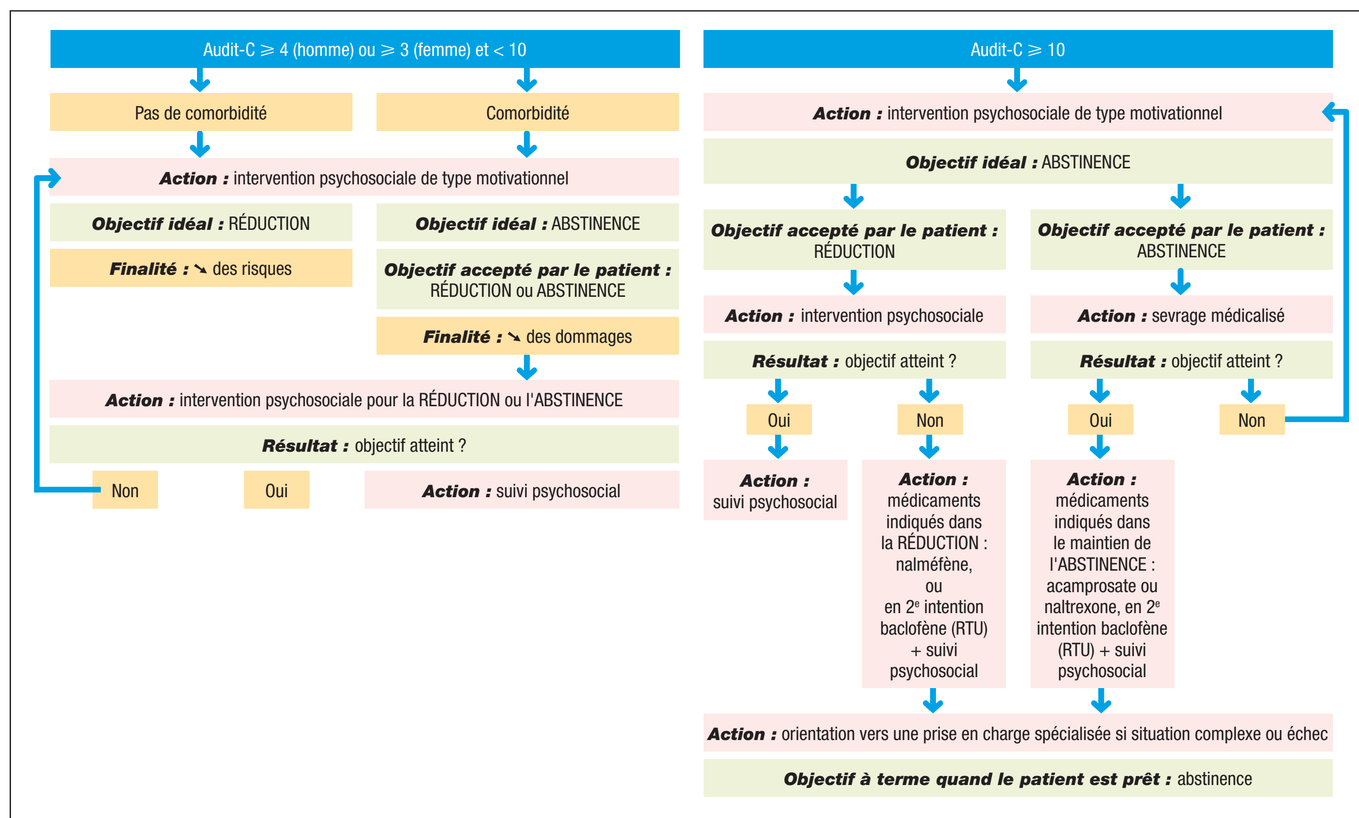


FIGURE 2 Algorithme de prise en charge en fonction du score à l'AUDIT-C.

Le bilan doit donc comporter :
– examen clinique : constantes, signes de traumatisme crânien, examen neurologique avec recherches de signes de localisation et syndrome méningé, recherche de signes de cirrhose ;
– au moindre doute (coma) : ionogramme sanguin, urée, créatininémie, glycémie, calcémie, dosage urinaire de toxiques, alcoolémie ; imagerie cérébrale voire EEG, PL… ;
– vitamine B1 parentérale+++ avant toute perfusion de glucosé si pose d'une voie d'abord.

Intoxication chronique

Le diagnostic addictologique repose uniquement sur l'interrogatoire (pas de marqueurs biologiques ou d'imagerie).

1. Différents comportements d'alcoolisation

Pour l'alcool, on distingue :
– le non-usage (abstinence ou absence de consommation ; 10 % des adultes en France) ;
– l'usage à faible risque correspond à une consommation à la fois asymptomatique et inférieure aux seuils acceptés en France. Il a très peu de risque d'entraîner des conséquences négatives de la consommation d'alcool. Les seuils d'usage à faible risque :
· pas plus de 14 verres par semaine chez la femme, 21 verres par semaine chez l'homme ;
· pas plus de 4 verres par occasion de boire (repas, soirée…), au-delà on parle d'alcoolisations ponctuelles importantes ;
· pas de consommation d'alcool dans certaines circonstances (grossesse, enfance, conduite automobile, utilisation de machines, certaines maladies, en association avec certains médicaments) ;
· au moins une journée sans consommer de boissons alcoolisées.

Ces recommandations françaises correspondent à un verre standard de 10 g d'alcool pur (*v. supra*).
– le mésusage, qui recouvre :
– l'usage à risque correspondant à une consommation qui n'entraîne pas de problèmes mais qui peut entraîner à plus ou moins long terme des dommages : immédiats (conduite auto, violence…), ou différés (maladie somatique, retentissement psychiatrique ou social). Il faut prendre en compte la notion de vulnérabilité individuelle, c'est-à-dire qu'une même consommation d'alcool aura des conséquences variables d'une personne à l'autre ;
– les troubles liés à l'usage de l'alcool : le DSM-5 définit le trouble lié à l'usage de l'alcool par 3 niveaux de sévérité. La CIM-10 considère 2 niveaux de gravité : usage nocif et dépendance.

Évaluer le retentissement chronique

Retentissement psychiatrique

Quatre éléments sont importants :

– de nombreuses maladies psychiatriques sont associées à une consommation pathologique d'alcool (troubles co-occurrents ou comorbidités) ;
– la consommation chronique d'alcool peut être responsable de symptômes psychiatriques (cas le plus fréquent), surtout anxieux et dépressifs, qui peuvent faire croire à une maladie psychiatrique, surtout si la consommation d'alcool est méconnue ;
– certains troubles psychiatriques peuvent préexister à la consommation d'alcool ;
– les liens entre alcool et suicide sont très forts, en particulier lors des alcoolisations aiguës, mais aussi lors de symptômes dépressifs secondaires à la consommation.

D'où les règles suivantes :

– toujours évaluer l'état psychiatrique d'un patient ayant des problèmes d'alcool (risque de suicide) ;
– toujours rechercher une consommation excessive d'alcool chez un patient venant pour des plaintes psychiques ;
– sauf situation urgente, ne pas mettre en route de traitement antidépresseur avant au minimum deux semaines d'abstinence (pour éliminer un trouble secondaire). En cas de symptômes mélancoliques avec risque suicidaire, il faut hospitaliser le patient et mettre en route un traitement adapté.

Les pathologies psychiatriques préexistantes les plus fréquemment associées à la consommation excessive d'alcool sont l'épisode dépressif majeur et le trouble bipolaire, les troubles anxieux (anxiété sociale, trouble anxieux généralisé, trouble panique et agoraphobie), certains troubles de la personnalité (antisociale, *borderline* [état limite]), les troubles du spectre schizophrénique.

Le mésusage de benzodiazépines est particulièrement fréquent chez les patients alcoolodépendants. Le meilleur traitement est préventif : ne pas donner de traitement quotidien en dehors de la prise en charge d'un sevrage et proscrire les benzodiazépines à demi-vie courte, très addictogènes.

Retentissement somatique (**tableau 3**)

Le mésusage d'alcool peut entraîner de nombreuses pathologies.

Cinq arguments permettent de rapporter une pathologie à l'alcool :

– le patient a un trouble lié à l'usage de l'alcool ;
– il s'agit d'une complication connue de la consommation d'alcool ;
– le tableau est évocateur de l'origine alcoolique : p. ex. cytolyse modérée prédominant sur les ASAT avec γGT très augmentée dans l'hépatite alcoolique, très différente d'un tableau d'hépatite virale ;
– les autres causes peuvent être éliminées. Même chez un buveur très excessif, une maladie donnée n'est pas forcément en rapport avec l'alcool ;
– le tableau s'améliore avec le sevrage (quand la réversibilité est possible).

TABLEAU 2

Questionnaire FACE*
(issu du programme *Boire moins c'est mieux*)

1 / À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

❑ 0 pt	❑ 1 pt	❑ 2 pts	❑ 3 pts	❑ 4 pts
Jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine

2 / Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

❑ 0 pt	❑ 1 pt	❑ 2 pts	❑ 3 pts	❑ 4 pts
1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7-9	⩾ 10

3 / Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?

❑ 0 pt	❑ 4 pts
Non	Oui

4 / Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

❑ 0 pt	❑ 4 pts
Non	Oui

5 / Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?

❑ 0 pt	❑ 4 pts
Non	Oui

Interprétation :
➜ femmes : score ⩾ 4 : consommation dangereuse
➜ hommes : score ⩾ 5 : consommation dangereuse
➜ deux sexes : score ⩾ 9 : dépendance

* Les 5 questions doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Troubles cognitifs (**tableau 4**)

Les plus graves sont les encéphalopathies de Gayet-Wernicke et le syndrome de Korsakoff (**tableau 4**), mais il existe un continuum allant de troubles légers à sévères qui peuvent avoir un retentissement significatif sur la vie du patient, mais aussi sur l'efficacité des traitements proposés, d'où l'intérêt de les dépister.

Le mécanisme associe carence en vitamine B_1 (apport et absorption) possible chez le consommateur excessif chronique surtout dénutri ; effet toxique de l'alcool et variabilité individuelle du risque.

Ces troubles risquent d'évoluer vers le syndrome de Korsakoff, chronique, extrêmement invalidant et peu ou pas réversible. Sa gravité potentielle impose de le prévenir de façon systématique chez tout consommateur excessif pris en charge. En urgence, même s'il s'agit d'une raison non en rapport avec sa consommation (fracture, hémorragie…) il doit recevoir de la vitamine B1 (thiamine), et s'il doit être perfusé par voie parentérale (500 mg IV), cela doit se faire avant toute perfusion de sérum glucosé (qui risque de précipiter les troubles).

Le profil neuropsychologique caractéristique comprend au 1er plan un syndrome dysexécutif, une atteinte plus ou moins marquée de la mémoire épisodique, des troubles visuo-spatiaux, un déficit de métacognition et une alexithymie.

TABLEAU 3 — Principales pathologies chroniques pouvant être induites par la consommation d'alcool

Cancers
- voies aéro-digestives supérieures (bouche, pharynx, œsophage, larynx)
- foie
- côlon et rectum
- sein

Maladies cardio-vasculaires
- hypertension artérielle
- cardiopathie ischémique
- cardiomyopathie alcoolique
- arythmie cardiaque
- accident vasculaire cérébral

Maladies hépatiques
- stéatose
- hépatite alcoolique
- cirrhose
- risque majoré : sexe féminin, obésité ou hépatite B ou C

Maladies gastro-entérologiques
- pancréatite aiguë/pancréatite chronique calcifiante
- gastrite
- reflux gastro-œsophagien
- diarrhée motrice

Maladies neurologiques
- polynévrite
- névrite optique rétrobulbaire
- épilepsie
- hématomes cérébraux traumatiques (extra- ou sous-duraux)
- syndrome cérébelleux
- troubles cognitifs (*v.* texte)

Maladies métaboliques
- diabète
- hyperlipémies
- hyperuricémie

Autres
- anomalies hématologiques : thrombopénies toxiques/anémies macrocytaires
- troubles nutritionnels : surpoids, dénutrition
- ostéonécrose de la tête fémorale
- maladies dermatologiques : rosacée, aggravation de maladies comme le psoriasis
- pneumopathies
- troubles génitaux : troubles de la libido, insuffisance érectile
- syndrome d'alcoolisation fœtale et ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale

Le traitement est l'abstinence et la vitamine B_1 parentérale, à fortes doses, puis *per os* de façon prolongée.

Syndrome de sevrage et complications

1. Clinique du sevrage

L'arrêt brutal et sans précautions de l'alcool entraîne chez certains patients (un tiers des alcoolodépendants) des symptômes physiques qui définissent le syndrome de sevrage.

Il apparaît quelques heures après la dernière consommation (donc typiquement tous les matins… quand le patient se lève ou peu de temps après) et disparaît avec la prise de quelques verres d'alcool.

Le tableau clinique est caractéristique d'une hyperexcitabilité cérébrale avec :
- troubles neurovégétatifs : tremblements, sueurs, tachycardie, hypertension artérielle ;
- troubles psychiques : anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, cauchemars ;
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements.

Le tableau est résolutif sous traitement en quelques jours.

Non traité et en l'absence de prise d'alcool, il atteint son maximum en 48 heures, puis régresse en quelques jours… avec un risque important d'accidents de sevrage.

2. Accidents de sevrage

L'alcool est la seule drogue dont l'arrêt brutal, sans précaution, peut être mortel.

Crises convulsives de sevrage : elles surviennent dans les 24 à 48 heures suivant l'arrêt de l'alcool dans 95 % des cas (rare dans les 15 jours). C'est la plus fréquente des causes de crise d'épilepsie de l'adulte. Les crises sont typiques tonico-cloniques généralisées de type grand mal. Il existe un risque de récidive rapide et d'évolution vers un delirium tremens.

Delirium tremens : il survient le plus souvent dans les suites d'un syndrome de sevrage non ou mal traité, soit à domicile ou au travail (arrêt d'alcool décidé ou contraint suite à une pathologie intercurrente, pneumopathie, traumatisme…), soit lors d'une hospitalisation en urgence pour une pathologie intercurrente ou une crise convulsive de sevrage, ou lors d'une hospitalisation programmée (postopératoire, par exemple).

Le tableau clinique est assez caractéristique :
- un état confuso-onirique : désorientation temporo-spatiale, hallucinations visuelles à type de zoopsies ou autres et auditives, avec des thèmes de persécution, intensément vécues par le sujet ;
- tremblements intenses et généralisés ;
- agitation importante liée à une angoisse intense avec risque de passage à l'acte hétéro- ou auto-agressif et troubles du comportement ;
- sueurs profuses, fièvre modérée, tachycardie, hypotension ou hypertension artérielle ;
- risque de déshydratation, de pneumopathie de déglutition, décès dans 2 à 5 % des cas.

TABLEAU 4

Troubles cognitifs graves

Encéphalopathie de Gayet-Wernicke	Syndrome de Korsakoff
Classiquement, triade diagnostique - syndrome confusionnel (en pratique, y penser devant tout syndrome confusionnel chez un consommateur à risque) - troubles de l'équilibre avec syndrome cérébelleux - troubles oculomoteurs (nystagmus, paralysies oculomotrices) dans 30 % des cas	- Souvent séquelle évolutive d'un Gayet-Wernicke mal traité, mais parfois d'installation chronique (il y a d'autres étiologies que l'alcool, très rares) - Souvent irréversible, peut s'améliorer parfois - Amnésie antérograde avec oubli à mesure - Anosognosie - Fabulations, fausses reconnaissances

Principe de prise en charge

Prise en charge des intoxications éthyliques aiguës

Une intoxication éthylique aiguë est une urgence médicale prise en charge aux urgences. Il faut éliminer une autre cause de trouble de conscience en urgence.

La prise en charge est d'abord symptomatique : attitude calme, sédation verbale, repos au calme avec surveillance horaire jusqu'au retour des capacités relationnelles (au mieux en unité d'hospitalisation de très courte durée).

L'ivresse pathologique nécessite une hospitalisation en urgence ; si nécessaire sédation par benzodiazépines *per os* (diazépam), voire neuroleptiques *per os* ou IM (type loxapine) et contention physique si besoin.

Le coma éthylique nécessite une hospitalisation en unité de soins continus ou intensifs : voie veineuse, vitaminothérapie B_1 IV, remplissage et rééquilibration hydro-électrolytique, réchauffement si hypothermie ; surveillance cardiorespiratoire, intubation orotrachéale rarement nécessaire.

Il faut dépister la survenue d'un éventuel syndrome de sevrage et le prévenir si nécessaire.

Avant la sortie, une fois les signes d'intoxication éthylique aiguë disparus, une intervention thérapeutique brève par les urgentistes ou surtout les ELSA (équipes de liaison et de soins en addictologie : médecins et infirmier(e)s qui évaluent les patients aux urgences et dans les services) doit être réalisée. Avec empathie, il faut évaluer le diagnostic addictologique, rechercher un trouble psychiatrique sous-jacent et des consommations associées, proposer si besoin une orientation vers un suivi thérapeutique et/ou social, en fonction des situations observées.

Traitement du syndrome de sevrage

1. Traitement préventif

Il est indiqué devant toute demande de sevrage, tout sevrage contraint, notamment à l'occasion d'une hospitalisation ou d'un emprisonnement.

Il faut apprécier le risque de syndrome de sevrage sur quelques questions simples : consommation d'alcool quotidienne ou jours d'abstinence sans difficulté ; consommations matinales pour faire cesser les tremblements ; antécédents d'accidents de sevrage ; prise quotidienne de benzodiazépines et ancienneté.

En cas de signes de dépendance physique le traitement comporte une benzodiazépine à durée de vie longue (diazépam) *per os*, à doses dégressives, sur une durée limitée à 10 jours maximum. En cas de contre-indication (cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire sévère avec ictère, ascite ou TP < 50 %, insuffisance respiratoire chronique), le sevrage est systématiquement hospitalier, et les benzodiazépines sont utilisées uniquement s'il existe des signes patents de sevrage.

L'hydratation doit être suffisante mais pas excessive (3 litres par 24 heures maximum) *per os*, et associée à de la vitamine B_1 (thiamine) *per os*.

2. Traitement curatif des crises convulsives et du delirium tremens

Il s'agit d'urgences médicales.

Une crise convulsive de sevrage justifie l'instauration immédiate du traitement préventif *per os* à fortes doses, sa répétition justifie le passage en IV.

En cas de delirium tremens :
- hospitalisation en médecine, au calme, chambre éclairée, voire en unité de soins continus en cas de pathologies somatiques associées (cirrhose décompensée…) ;
- benzodiazépines à durée de vie longue (diazépam) IV à fortes doses initialement, répétées jusqu'à obtention d'une sédation légère, puis progressivement diminuées et arrêtées au bout de 10 à 15 jours ;
- antipsychotiques en seconde intention si les symptômes délirants persistent ;
- vitaminothérapie B1 par voie IV avant tout sérum glucosé avec polyvitamines ;
- hydratation IV avec corrections des troubles hydro-électrolytiques ;
- contention théoriquement à éviter ;
- rechercher et traiter un éventuel facteur déclenchant ;
- surveillance : constantes, état de conscience, hydratation, ionogramme sanguin, phosphorémie, urée, créatininémie.

Traitement de la conduite d'alcoolisation

1. Objectifs

L'objectif principal est le mieux-être du patient, qu'on peut mesurer par l'amélioration du fonctionnement psychologique et social, de la qualité de vie et de l'état somatique.

Pour cela, il est nécessaire, mais pas toujours suffisant, que le sujet modifie sa consommation.

Le dogme de l'abstinence indispensable est remis en question. Elle est efficace et il s'agit de la modalité la plus stable à long terme, mais tous les patients n'y arrivent pas (40 %, 5 ans après le début des prises en charge sur des cohortes prolongées) et certains n'y adhèrent pas.

La consommation maîtrisée (retour à une consommation à faible risque) est une option pouvant avoir un très bon résultat, mais elle est rare chez les alcoolodépendants (3-5 % sur des cohortes avec un suivi prolongé). Cependant, c'est cet objectif qu'il faut viser chez les patients consommateurs à risque ou présentant un usage nocif.

La réduction de la consommation (diminution de la fréquence des alcoolisations ponctuelles importantes, de la quantité globale consommée) permet une réduction des dommages et doit être valorisée.

De toute façon, l'objectif doit être fixé en partant de la demande du patient, même si elle semble irréaliste, et celle-ci peut évoluer au cours du temps.

2. Attitude des soignants

Elle est fondamentale et doit être empathique, non jugeante, soutenante, valorisante.

Il faut essayer de susciter la motivation du patient par l'entretien motivationnel et partir de sa demande et de ses objectifs sans essayer de lui imposer les nôtres (ce qui n'exclut pas de le conseiller).

3. Histoire simplifiée

L'alcoolodépendance est une maladie d'installation progressive avec des rémissions spontanées possibles. Sinon, on note une aggravation progressive de l'intensité de la dépendance et des conséquences sociales, psychologiques et somatiques.

L'accès aux soins spécialisés est encore trop rare (10-20 % des patients) et trop tardif (10-15 ans après l'installation des troubles), d'où l'importance d'améliorer cet accès par le repérage précoce, l'entretien motivationnel et le travail sur la demande et les objectifs du patient.

Après les premiers soins, l'évolution qui se fait souvent par phases de rémission et de rechute peut aboutir soit au décès prématuré, soit à une stabilisation, soit durer longtemps et nécessiter un accompagnement au long cours.

4. Méthodes thérapeutiques

Interventions thérapeutiques brèves (par le médecin généraliste ou du travail, ELSA…) : elles ont démontré leur efficacité notamment en médecine générale. Elles visent à modifier le comportement de consommation. Elles concernent surtout les patients ayant un usage à risque ou nocif récent ou peu sévère.

Une intervention brève peut inclure les éléments suivants :
– évaluer la consommation et les dommages éventuels ;
– restituer les résultats au patient ;
– expliquer la notion de verre standard ;
– informer le patient des risques qu'il encourt (remise de documents) ;
– donner les recommandations pour une consommation à faible risque ;
– faire choisir (ou réévaluer) un objectif de changement de comportement ;



Addiction à l'alcool

POINTS FORTS À RETENIR

- Le mésusage d'alcool est très fréquent en France. Les complications sont très nombreuses, aiguës ou chroniques.
- Pourtant la prise en soins des personnes qui le nécessitent reste très insuffisante (10-20 %).
- Un repérage large et le plus précoce possible est une nécessité pour éviter l'évolution vers les formes graves et les complications.
- Les interventions brèves, faciles à réaliser notamment en médecine générale, sont efficaces lorsque la dépendance n'est pas encore installée.
- Connaître la notion de verre standard, les seuils d'usage à faible risque acceptés en France et les différents comportements d'alcoolisation, en particulier les définitions des différentes formes de mésusage (usage à risque, usage nocif et dépendance).
- Les troubles liés à l'usage d'alcool, surtout la dépendance, peuvent induire de nombreuses complications impliquant une évaluation globale et une prise en compte dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire.
- L'objectif de consommation à privilégier en cas de dépendance est l'abstinence. Dans ce cas, le traitement comporte deux phases : une phase courte de sevrage (une semaine) puis une phase de maintien de l'abstinence à long terme.
- La réduction de consommation est un objectif réaliste, d'abord chez les personnes présentant une forme moins sévère de mésusage (usage à risque ou nocif) ou chez les dépendants qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas être abstinents.
- Quel que soit l'objectif, le traitement au long cours repose sur un accompagnement psychosocial, lui-même intégré dans une approche centrée sur le patient et motivationnelle. Parmi les thérapies structurées, les thérapies cognitivo-comportementales sont les mieux validées. D'autres thérapies sont possibles.
- Des médicaments peuvent être prescrits :

– pour réduire la consommation : nalméfène ou baclofène ;

– pour maintenir l'abstinence : acamprosate ou naltrexone en première ligne ; baclofène ou disulfirame en deuxième ligne.

– donner des méthodes de réduction voire d'arrêt si le patient le demande ;
– conseiller ;
– encourager ;
– donner des documents (carnet journalier d'évaluation de sa consommation…) ;
– résumer la consultation : objectif, progrès, actions futures ;
– proposer un suivi ou une orientation si le patient le demande.

Sevrage (arrêt brutal de la consommation d'alcool) : il se décide avec le patient, intégré dans un projet global, donc préparé à l'avance. Une prise en charge ambulatoire est recommandée en 1re intention sauf contre-indications (relatives) : dépendance physique marquée (surtout en cas d'antécédents d'accidents de sevrage), isolement social ou entourage incitant à la consommation ou intolérant, pathologies somatiques ou psychiatriques sévères associées.

La prise en charge est hospitalière en cas d'échec ou de contre-indications de l'ambulatoire.

Cela dure une semaine pendant laquelle sont prévenus le syndrome et des accidents de sevrage en fonction du risque et est organisé un accompagnement psychologique et social. Cet accompagnement est poursuivi après le sevrage.

Les méthodes de l'accompagnement psychosocial sont :
– l'intérêt de la multidisciplinarité (médical, psychologique et social) ;
– la mise en place d'une alliance thérapeutique ;
– l'entretien motivationnel (validé) ;
– l'éducation thérapeutique ;
– le soutien psychologique ;
– les thérapies structurées, parmi lesquelles les thérapies cognitivo-comportementales sont les plus validées ;
– la prise en charge des maladies somatiques associées ;
– la prise en charge des troubles psychiatriques co-occurrents ;
– la prise en compte de l'entourage (soutien voire thérapie de couple ou familiale) ;
– la prise en charge sociale ;
– l'utilité des groupes d'entraide : associations de malades (Alcooliques Anonymes, Vie Libre, Croix bleue, Alcool Assistance…) ;
– autres thérapies possibles : à médiation artistique, corporelles, type relaxation…

Les médicaments spécifiques validés sont toujours associés à un accompagnement psychosocial. Ils ont plusieurs cibles.

Réduction de consommation :
– nalmefène (Sélincro) : réduction des consommations chez les alcoolo-dépendants avec prise d'un comprimé si besoin (risque de boire) ;
– baclofène (Liorésal, Baclofène Zentiva) également utilisable pour réduire la consommation dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Aide au maintien de l'abstinence :
– acamprosate (Aotal) et naltrexone (Revia) : prévention des rechutes après un sevrage par diminution de l'appétence et des effets positifs de l'alcool. La naltrexone est un antagoniste opiacé contre-indiqué en association avec les traitements morphiniques et de substitution aux opiacés.

En deuxième ligne :
– baclofène : utilisable dans le cadre de la RTU ;
– disulfirame (Espéral) : prévention des rechutes après un sevrage par effet dissuasif (effet antabuse = flush, palpitations, malaise si on prend ne serait-ce qu'un verre sous disulfirame). Peu d'indications.

La prise en charge des addictions associées fait partie intégrante du processus :
– tabagisme : sevrage ou réduction : utilisation des substituts nicotiniques en première intention ;
– benzodiazépines (pas de double sevrage simultané, réduction progressive, prévention) ;
– opiacés : stabiliser d'abord le traitement de substitution opiacée.

Le lieu de l'accompagnement peut être :
– ambulatoire : à privilégier. Il est basé sur les médecins généralistes, addictologues et psychiatres libéraux, les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) multidisciplinaires et gratuits, les consultations hospitalières d'addictologie, les centres médico-psychologiques (CMP) du secteur psychiatrique et les hôpitaux de jour ;
– résidentiel : en cas d'échec de l'ambulatoire ou de la nécessité de mise à l'abri prolongée de l'alcool pour une récupération somatique, cognitive ou psychiatrique, et évaluation. Ces soins complexes nécessitent un séjour de 15 jours à 3 semaines dans un service d'addictologie avec possibilité de soins de suite et de réadaptation en post-sevrage pouvant durer de 4 semaines à 3 mois. Un séjour en psychiatrie de secteur ou en clinique psychiatrique est indiqué surtout en cas de troubles psychiatriques co-occurrents. Des séjours prolongés peuvent être proposés dans des structures basées sur une réhabilitation sociale, type centres d'hébergement et de réhabilitation sociale (CHRS) ou communautés thérapeutiques, ou dans des appartements thérapeutiques (plus rares). Un accompagnement ambulatoire doit être mis en place en relais.

Dans tous les cas, il existe un intérêt de travailler en réseau.

Principe des indications

On propose un niveau de soins adaptés à l'évaluation initiale du sujet, à sa motivation et à sa demande, par paliers, en commençant par le plus simple (essai de maîtrise, sevrage ambulatoire). Si nécessaire, l'intensité est modifiée en fonction des réussites et des échecs.

Les cas les plus simples ont une prise en charge purement ambulatoire, éventuellement uniquement avec leur médecin traitant, et des résultats très satisfaisants.

Les cas plus complexes nécessitent un accompagnement multidisciplinaire et prolongé, alternant les soins ambulatoires et résidentiels, en essayant d'éviter les ruptures de suivi.• ›››

F. Paille déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour : Lundbeck, Ethypharm, Merck Serono et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par Lundbeck. R. Moirand déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Lundbeck, Scherring Plough, Etypharm, D&A pharma et Reckitt Benckiser Pharmaceuticals (RBP) et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Merck Serono et Lundbeck.

Message de l'auteur

Les conduites d'alcoolisation sont une thématique très transversale qui intéresse à peu près toute la médecine. La plupart des cas cliniques sont donc construits de cette façon. De ce fait, tous les items traités dans cette question peuvent être associés, à des degrés variables, dans les cas cliniques proposés.

Du point de vue alcoologique, il est indispensable de connaître :

➜ Le repérage : qui ? quand ? comment ?

➜ La notion d'intervention brève

➜ L'évaluation globale, qui permet un diagnostic complet et qui intègre :

- l'évaluation de la conduite d'alcoolisation elle-même, en particulier le type de catégorie d'usage ;
- les comorbidités, somatiques, psychiatriques et sociales, très fréquentes ;
- les co-addictions qui wsont un enjeu très important. Il faut donc savoir les rechercher et proposer une stratégie thérapeutique adaptée ;
- le niveau de motivation de la personne pour changer son comportement de consommation.

➜ La clinique et le traitement de l'alcoolisation aiguë

➜ La clinique et le traitement du sevrage (prévention, traitement des complications)

➜ Le traitement de la conduite d'alcoolisation qui implique de définir un objectif thérapeutique (réduction de consommation ou abstinence) puis de connaître ce qu'est l'accompagnement psychosocial et les médicaments utilisables dans chacun des 2 objectifs de consommation.

POUR EN SAVOIR +



Monographie
Risque alcool
Rev Prat 2011;
61:1363-91

Mais aussi :

Aubin HJ, Auriacombe M, Reynaud M, Rigaud A. Implication pour l'alcoologie de l'évolution des concepts en addictologie. De l'alcoolisme au trouble de l'usage d'alcool. Alcoologie Addictologie 2013;35:309-15.

Aubin HJ, Benyamina A, Karila L, et al. Stratégies actuelles de prise en charge des troubles de l'alcoolisation. Rev Prat 2011;61:1373-7.

Batel P. Risques liés à l'alcool. Les stratégies doivent évoluer. Rev Prat 2011;61:1363.

Dematteis M, Perney P. Complications somatiques de l'alcool. Alcoologie Addictologie 2014;36:189-206.

Rigaud A. Prise en charge des malades alcooliques. Quelle stratégie aujourd'hui? Alcoologie Addictologie 2014;36:27-33.

Mésusage de l'alcool: dépistage, diagnostic et traitement. Recommandations de bonnes pratiques de la Société française d'alcoologie. Alcoologie et Addictologie 2015;37: 5-84.
http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/RBP2015-SFA-Mesusage.pdf



http://etudiants.larevuedupraticien.fr

Voir sur le site étudiants de *La Revue du Praticien* les définitions liées à l'addiction de la CIM-10 (utilisation nocive pour la santé, syndrome de dépendance) et du DSM-5 (trouble de l'usage d'une substance).

LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES

Dr Richard Lemal, Pr Olivier Tournilhac
CHU Clermont-Ferrand, service d'hématologie clinique adulte et de thérapie cellulaire, F-63003 Clermont-Ferrand ;
Clermont université, université d'Auvergne, EA7283, CIC501, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France
rlemal@chu-clermontferrand.fr
otournilhac@chu-clermontferrand.fr



DIAGNOSTIQUER une leucémie lymphoïde chronique.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie lymphoïde chronique définie par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et/ou les organes lymphoïdes de petits lymphocytes B monoclonaux, d'aspect mature et présentant un phénotype caractéristique. La lymphocytose est, par définition, supérieure à 5 000 éléments/mm^3 (5 G/l) et chronique.

Épidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des hémopathies, avec une incidence de 2 à 4 cas/100 000 habitants/an. Sa fréquence augmente avec l'âge : très rare avant 40 ans, l'âge médian au diagnostic est de 72 ans ; plus de 45 % des cas incidents sont diagnostiqués au-delà de l'âge de 75 ans. Comme pour un certain nombre d'hémopathies, le diagnostic est plus souvent porté chez les hommes (environ 55 % des cas) que chez les femmes (environ 45 % des cas).

Étiologie

La cause de la leucémie lymphoïde chronique reste inconnue à ce jour. Si les facteurs environnementaux classiques (toxiques, benzène ou irradiations) ne semblent pas jouer un rôle important dans la physiopathogénie de la leucémie lymphoïde chronique, le rôle d'une stimulation antigénique initiale et/ou persistante du clone tumoral est supposé, notamment du fait de l'existence d'une sur-représentation de certains variants de la région génique codant pour la partie variable des immunoglobulines (Ig).

Des formes familiales de leucémie lymphoïde chronique sont possibles, mais rares : il ne s'agit donc pas d'une maladie héréditaire au sens mendélien du terme. Cependant, il existe un surrisque de développer une hémopathie lymphoïde B de type leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström ou leucémie à tricholeucocytes dans l'entourage proche d'un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique, suggérant l'existence d'un terrain génétique favorisant.

Circonstances de découverte

La découverte de leucémie lymphoïde chronique est le plus souvent fortuite, devant la découverte d'une lymphocytose sanguine chez un sujet apparemment en bonne santé, sur un hémogramme demandé à titre systématique (> 50 % des cas).

Parfois, c'est la découverte d'un syndrome tumoral (adénopathies superficielles et/ou splénomégalie) ou, plus rarement, une complication auto-immune ou infectieuse qui conduisent à la réalisation de l'hémogramme.

L'étude des hémogrammes antérieurs est primordiale et permet de juger du caractère chronique de la lymphocytose.

Diagnostic positif

Présentation clinique classique au diagnostic

Des adénopathies superficielles sont retrouvées par un examen clinique minutieux dans environ 70 % des cas. Elles sont classiquement de taille modérée, bilatérales, symétriques, indolores, mobiles par rapport aux plans superficiels et profonds.

Une splénomégalie est retrouvée dans environ 20 % des cas ; la présence d'une hépatomégalie est plus rare.

L'atteinte d'autres organes comme la peau, les amygdales, le tube digestif, la plèvre et les poumons, le système nerveux, les reins, est décrite mais rarement rencontrée.

Analyse des lymphocytes

La clé du diagnostic est l'étude du sang périphérique.

1. Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme est associé systématiquement à une étude des lymphocytes sur le frottis sanguin (coloration de May-Grünwald Giemsa, MGG).

Une lymphocytose > 5 G/L constante est indispensable pour porter le diagnostic. Cette lymphocytose atteint un niveau variable d'un patient à l'autre, pouvant dépasser le seuil de 200 G/L. Les cellules sont classiquement monomorphes, correspondant à de petits lymphocytes dont la morphologie est très proche de celle des lymphocytes matures normaux (taille petite, cytoplasme discret sans signe d'activation, chromatine dense et mottée). Le frottis révèle fréquemment la présence de cellules altérées et de noyaux nus, appelés « ombres de Gümprecht » (**figure**).

Une anémie est présente dans 30 % des cas environ et se révèle significative (< 10 g/dL) dans 10 % des cas. Le compte des réticulocytes et la recherche de signes d'hémolyse sont indispensables pour en expliquer le mécanisme, qui peut se révéler multiple :
- insuffisance médullaire (réticulocytes diminués ; si une évaluation médullaire est réalisée, on peut constater l'infiltration tumorale par des cellules dont l'aspect est sensiblement identique à celui des cellules circulantes) ;
- hémolyse auto-immune (haptoglobine effondrée, bilirubine non conjuguée élevée, réticulocytes augmentés, LDH augmentée, test de Coombs direct+) ;
- hypersplénisme (en cas de volumineuse splénomégalie) ;
- érythroblastopénie auto-immune (réticulocytes < 10 G/L, myélogramme montrant une raréfaction des érythroblastes et/ou un blocage de maturation de la lignée rouge).

Une thrombopénie est retrouvée dans 15 % des cas, significative (< 100 G/L) dans 10 % des cas. Le mécanisme de cette thrombopénie est souvent multiple et difficile à préciser (insuffisance médullaire, auto-immunité, hypersplénisme...).

Une neutropénie est inconstante. Le chiffre réel des polynucléaires neutrophiles est parfois difficile à apprécier, notamment en cas de grande lymphocytose.

2. Immunophénotypage des lymphocytes sanguins

Réalisé par cytométrie en flux, il est indispensable pour porter le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique. Il démontre l'envahissement sanguin par des cellules lymphoïdes du compartiment B (CD19, CD20), monotypiques (expression d'une seule chaîne légère k ou l) qui remplissent 4 ou 5 des critères du score dit de Matutes ou du RMH (*Royal Marsden Hospital*) [pour information : CD5 (+) (marqueur habituel du compartiment lymphocytaire T), faible densité des Ig de surface, CD23 (+), CD79b (-), FMC7 (-)]. La présence d'un score de Matutes ≥ 4 définit le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique typique, tandis que des scores de 0, 1 ou 2 sont plus en faveur de lymphocytoses d'autre nature. Un score à 3 est parfois concordant avec un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique dite « atypique ».

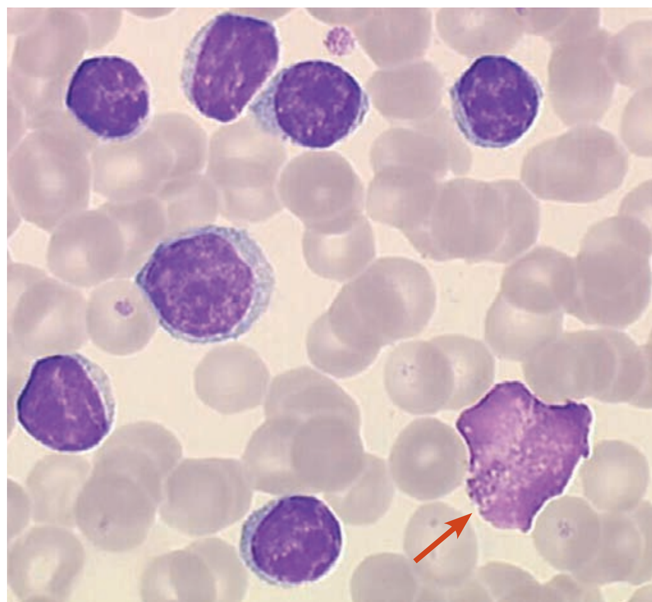


FIGURE **Frottis sanguin d'un patient atteint de LLC.**
L'aspect cytologique est celui de petits lymphocytes d'aspect mature. On note la présence classiquement décrite d'une ombre de Gümprecht (flèche), qui correpond à une cellule tumorale altérée par le frottis. (Photographie Dr A. Janel)

Bilan sérique complémentaire indispensable

L'électrophorèse des protéines sériques est systématique. Elle peut être normale, notamment au diagnostic. Une hypogammaglobulinémie est fréquente au cours de l'évolution de la maladie (60 % des patients). Un dosage pondéral des immunoglobulines pourra alors compléter le bilan. La présence d'une immunoglobuline monoclonale, le plus souvent de type IgM sur l'immufixation, est retrouvée à un taux généralement faible dans environ 10 % dans cas.

Un test de Coombs est également systématique. Il est positif chez environ 5 % des patients, nécessitant la recherche d'une hémolyse associée (réticulocytes, bilirubine, LDH, haptoglobine), inconstante.

Bilan radiologique

La taille des adénopathies profondes étant, dans la leucémie lymphoïde chronique, le plus souvent corrélée à celle des adénopathies superficielles, il n'est pas nécessaire d'effectuer systématiquement un examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien (TDM) au diagnostic. Cet examen est à faire en cas de suspicion de compression par de volumineuses masses ganglionnaires. Il est habituellement demandé avant de débuter un traitement, spécialement dans les protocoles de recherche clinique.

La tomodensitométrie par émission de positons (TEP-scanner) n'est absolument pas indiquée en routine dans la leucémie lymphoïde chronique. Cet examen n'est indiqué que lorsque l'on suspecte une transformation en lymphome de haut grade (syndrome de Richter).

Autres examens complémentaires ?

Le myélogramme n'a plus d'intérêt diagnostique, en dehors de contextes particuliers. Il montrerait une infiltration lymphoïde importante. Son intérêt reste important pour explorer les cytopénies associées, notamment pour explorer le caractère central ou périphérique d'une thrombopénie associée.

La biopsie ostéo-médullaire et la biopsie-exérèse ganglionnaire ne sont indiquées que dans de rares cas de diagnostic difficile, ou en cas de suspicion de transformation en lymphome de haut grade (syndrome de Richter).

Formes cliniques voisines

À côté des leucémies lymphoïdes chroniques classiques précédemment présentées, on décrit deux entités clinico-biologiques que l'on peut considérer comme des présentations différentes d'une même pathologie tumorale, bien que des différences physiopathologiques (encore imparfaitement connues) soient décrites.

La lymphocytose B monoclonale (LBM) est définie par l'existence d'un clone tumoral circulant de phénotype identique à la leucémie lymphoïde chronique, dont l'évaluation quantitative n'atteint pas le seuil de 5 G/L. L'examen clinique et l'hémogramme sont par définition normaux dans ce cas. La présence d'une lymphocytose B monoclonale peut précéder l'apparition d'une authentique leucémie lymphoïde chronique, avec un taux d'évolution vers une leucémie lymphoïde chronique de 1 %/an/patient. En l'absence d'évolution vers une leucémie lymphoïde chronique, les sujets avec une lymphocytose B monoclonale ont une survie identique à celle de la population générale.

Le lymphome lymphocytique à petites cellules est défini par l'existence d'un syndrome tumoral isolé, lié à un envahissement des organes lymphoïdes secondaires (ou plus rarement d'un autre organe) par des cellules tumorales monoclonales dont le phénotype est celui d'une leucémie lymphoïde chronique. Dans ce cas, on ne retrouve pas ou peu de cellules tumorales dans le sang (lymphocytose < 5 G/L), et l'infiltration médullaire ne doit pas entraîner de cytopénies : le diagnostic est alors porté le plus souvent sur une analyse histologique.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ne pose habituellement pas de problème de diagnostic différentiel, notamment depuis que l'immunophénotypage lymphocytaire est disponible en routine.

Les lymphocytoses polyclonales aiguës, essentiellement réactionnelles à des infections de type viral, sont facilement éliminées sur le contexte clinique totalement différent (sujet souvent plus jeune, symptomatologie bruyante), l'aspect cytologique des lymphocytes sur le frottis (aspect de lymphocytes activés, voire vrai syndrome mononucléosique) et sur l'historique de la lymphocytose, d'évolution aiguë.

En l'absence d'arguments pour une lymphocytose polyclonale aiguë, l'analyse cytologique du frottis sanguin et l'immunophénotypage des lymphocytes circulants sont les examens clés qui permettent d'orienter vers d'autres lymphopathies monoclonales, avec forme leucémisée (c'est-à-dire avec passage de cellules tumorales dans le compartiment sanguin).

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) du compartiment B, avec passage sanguin, dont les plus fréquents sont des lymphomes indolents qui forment avec la leucémie lymphoïde chronique le groupe des « hémopathies lymphoïdes chroniques ». Citons, parmi les plus fréquents : le lymphome folliculaire, le lymphome à cellules du manteau et le lymphome de la zone marginale, avec ou sans lymphocytes villeux, la macroglobulinémie de Waldenström (qui est un lymphome lymphoplasmocytaire médullaire avec une IgM monoclonale et parfois une lymphocytose sanguine) ou encore la leucémie à tricholeucocytes. Le score de Matutes est alors le plus souvent égal à 0, 1 ou 2/5. En plus du frottis sanguin et de l'immunophénotypage, le caryotype et/ou la biologie moléculaire, ainsi que la biopsie-exérèse ganglionnaire peuvent être requis pour orienter le diagnostic.

Les lymphomes du compartiment T associés à une lymphocytose sont la leucémie à larges lymphocytes granuleux, la leucémie prolymphocytaire T, le syndrome de Sézary. Dans certaines populations à risque du fait de l'origine géographique (Caraïbes, Iran, Japon…) on doit évoquer devant une lymphocytose la possibilité d'un ATLL (*adult T-cell, leukemia/lymphoma*) associé au virus HTLV1, dont il peut exister des formes chroniques et indolentes. Le score de Matutes, décrit pour les hémopathies B, ne s'applique pas à la définition de ces lymphomes du compartiment T. Une analyse cytologique de qualité permet d'emblée d'orienter le diagnostic vers l'une de ces entités.

Enfin, notons l'existence de lymphocytoses polyclonales chroniques, généralement modérées (4-6 G/L) et facilement exclues par le contexte et l'immunophénotypage :
- l'hypo- ou asplénisme ;
- la lymphocytose chronique à lymphocytes bi-nucléés des sujets fumeurs, prédominante chez les sujets de sexe féminin ;
- la lymphocytose induite par le natalizumab (traitement de la sclérose en plaques).

Pronostic

Le pronostic de la leucémie lymphoïde chronique a longtemps été considéré comme imprévisible : alors que certains patients décédaient dans les mois suivant le diagnostic, la survie d'autres patients ne semblait pas raccourcie par l'affection.

Classifications clinico-biologiques simples

L'étude de grandes séries de patients a permis de mettre au point des classifications pronostiques simples, actuellement toujours à la base de la prise en charge des leucémies lymphoïdes chroniques. Deux classifications sont principalement utilisées : celle

dite « Rai » en 5 stades utilisée aux États-Unis et celle de Binet, en 3 stades, largement utilisée en Europe (**tableau**).

Les aires lymphoïdes explorées pour l'évaluation de ce score sont au nombre de cinq : aire cervicale, aire axillaire, foie, rate, aire inguinale. Notons que l'atteinte de ces aires doit être déterminée par la palpation manuelle, et que la TDM n'intervient pas dans la définition de l'atteinte ganglionnaire.

L'anémie et la thrombopénie ont une valeur pronostique considérable, et apparaissent comme le signe de gravité majeur dans toutes les classifications.

Autres paramètres biologiques requis

Des anomalies du caryotype sont retrouvées dans 50 à 80 % des cas, en utilisant des méthodes sensibles comme l'hybridation *in situ* (FISH). Parmi celles-ci, certaines ont un impact pronostique majeur :
– délétion 17p : la délétion du bras court du chromosome 17 emporte le locus du gène codant la protéine TP53, qui est le gardien du génome. La recherche de cette anomalie cytogénétique par caryotype et FISH est indispensable avant de débuter toute ligne de traitement de la leucémie lymphoïde chronique. En effet, la délétion 17p est associée à une réponse thérapeutique médiocre et de courte durée aux agents conventionnels comme la fludarabine. Une mutation du gène TP53, alors non emporté par une délétion 17p, a la même valeur péjorative, mais sa recherche n'est pas encore diffusée en pratique. La délétion 17p et/ou mutation de TP53 constitue le facteur ayant l'impact pronostique le plus défavorable connu à ce jour, dans la leucémie lymphoïde chronique ;
– trisomie 12 : elle est associée à un aspect cytologique atypique ;
– délétion 11q : cette délétion emportant le gène ATM est associée à un mauvais pronostic ; l'atteinte tumorale ganglionnaire est plus fréquente ;
– délétion 13q : elle est associée à un meilleur pronostic ;
– un caryotype complexe, associant plusieurs anomalies, est également de mauvais pronostic.

Autres paramètres décrits, mais non requis en routine

Le statut mutationnel du gène des chaînes lourdes des Ig (IgVH) reflète la « maturation » de la cellule initiatrice de leucémie lymphoïde chronique, c'est-à-dire son statut vis-à-vis de la rencontre avec un antigène : physiologiquement, le gène IgVH est muté dans le centre germinatif, après la rencontre avec un antigène, dans le but d'augmenter l'affinité de l'Ig pour l'antigène : c'est le phénomène d'hypermutation somatique. Dans la leucémie lymphoïde chronique, ce statut IgVH a un impact pronostique démontré : les leucémies lymphoïdes chroniques immatures, sans mutation IgVH, ont un pronostic plus défavorable.

D'autres marqueurs biologiques sont décrits comme associés à un mauvais pronostic : expression de ZAP70, taux sériques augmentés de LDH, de thymidine kinase, de CD23 soluble, de β2-microglobuline.

Un temps de doublement de la lymphocytose inférieur à 12 mois est également un facteur de mauvais pronostic.

Attention ! à côté de la classification de Binet, un seul critère pronostique pré-thérapeutique est recommandé et requis en routine avant chaque nouvelle ligne de traitement : la recherche d'une délétion 17p.

TABLEAU

Classification de Binet

Stade	Critères	% des LLC	Survie médiane
A : Bon pronostic	▮ Hb ⩾ 100 g/L et plaquettes ⩾ 100 × 10^9/L ▮ < 3 aires lymphoïdes atteintes (*)	> 70 %	> 10 ans
B : Pronostic intermédiaire	▮ Hb ⩾ 100 g/L et plaquettes ⩾ 100 × 10^9/L ▮ atteinte d'au moins 3 aires lymphoïdes	20 %	6 ans
C : Mauvais pronostic	▮ Hb < 100 g/L et/ou plaquettes < 100 × 10^9/L ▮ quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes	< 10 %	3 ans

* Aires lymphoïdes : cervicale , axillaire, hépatomégalie, rate, inguinale. L'atteinte bilatérale d'une même aire compte 1 point.



Leucémies lymphoïdes chroniques

POINTS FORTS À RETENIR

- La leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie lymphoïde d'évolution chronique dont la fréquence augmente avec l'âge.
- Le diagnostic est posé sans examen invasif : l'étude cytologique et l'immunophénotypage des lymphocytes circulants sont les clés du diagnostic.
- La classification de Binet reste le meilleur outil pronostique pour anticiper l'évolution de cette maladie.
- Il est indispensable de rechercher une délétion 17p (FISH) avant chaque ligne de traitement.
- Les complications infectieuses sont au premier plan, devant les complications auto-immunes et tumorales.

Évolution

Histoire naturelle

Du fait de l'augmentation des prescriptions d'hémogrammes systématiques, le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique est posé beaucoup plus tôt qu'auparavant : la découverte est alors fortuite, et intervient chez des sujets asymptomatiques dans 70 % des cas.

Au moins la moitié des patients diagnostiqués au stade A de la classification de Binet resteront stables pendant très longtemps (parfois plus de 10 ans) : la survie est alors identique à celle de la population générale du même âge.

Chez les autres patients, la masse tumorale augmente progressivement, entraînant une majoration de la lymphocytose, des cytopénies et/ou du syndrome tumoral (ganglionnaire, splénique, hépatique).

La leucémie lymphoïde chronique reste aujourd'hui encore incurable, en dehors du recours à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Schématiquement, il est classique de considérer, au diagnostic d'une leucémie lymphoïde chronique que :
- un tiers des patients (principalement de stade A) auront une évolution indolente ne nécessitant jamais de traitement spécifique ;
- un tiers des patients auront une évolution indolente, nécessitant un traitement à moyen ou long terme (au-delà de 5 ans de suivi) ;
- un tiers des patients auront une évolution rapide, nécessitant un traitement « rapidement » (dans les 5 ans).

Une proportion importante de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, ayant une présentation limitée à une lymphocytose, sans cytopénie, sans adénopathie ou splénomégalie importante, sont surveillés en consultation. La décision de ne pas traiter une leucémie lymphoïde chronique doit être réfléchie, discutée et bien expliquée.

Le traitement est basé sur la présence de critères d'évolutivité décrits par l'*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia* (IWCLL). Ces critères se retrouvent principalement chez des patients de stades B et C. Ces critères comprennent : cytopénies (anémie, thrombopénie, neutropénie), adénopathies ou splénomégalie volumineuse, altération de l'état général, cytopénies auto-immunes, augmentation rapide de la lymphocytose.

Lorsque l'état général le permet, les patients qui nécessitent un traitement reçoivent une immuno-chimiothérapie séquentielle (rituximab associé à fludarabine + cyclophosphamide ou à bendamustine). Les patients les plus fragiles reçoivent des associations de type rituximab et chloraminophène. Ces traitements permettent d'obtenir parfois une très longue période de rémission. Lors de la rechute, le même traitement est parfois repris. Dans le cas des rechutes précoces et des patients ayant un mauvais pronostic, de nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteurs de tyrosine kinase comme ibrutinib et idélalisib) sont de plus en plus utilisés. En cas de délétion 17p, l'administration de ces inhibiteurs de tyrosine kinase est possible, même en première ligne.

Complications

Les complications sont classiquement de trois ordres : infectieuses, auto-immunes et tumorales.

1. Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont le plus souvent observées dans les formes les plus avancées de la maladie. Elles relèvent de trois mécanismes, souvent associés.

Altération de l'immunité adaptative humorale : hypogammaglobulinémie, résultant de la prédominance du clone tumoral dans le compartiment B. Cette hypogammaglobulinémie existe souvent avant tout traitement et s'aggrave avec l'administration des immuno-chimiothérapies.

Altération de l'immunité adaptative cellulaire, qui existe également avant traitement, mais qui se majore nettement après fludarabine et alemtuzumab (lymphopénie CD4 prolongée).

Altération de l'immunité innée : la neutropénie est rarement présente au diagnostic, mais sa fréquence et son implication dans les complications infectieuses augmentent nettement avec les traitements.

Les infections sont la première cause de morbidité et de mortalité dans la leucémie lymphoïde chronique. Si les infections bactériennes à germes communautaires restent les plus fréquentes, l'utilisation de traitements d'immunochimiothérapie plus agressifs a modifié le spectre des infections, avec l'émergence d'infections à germes opportunistes comme la pneumocystose, la listériose ou la légionellose, et d'infections virales (herpès, zonas) ou même parfois fongiques.

Message de l'auteur

La leucémie lymphoïde chronique peut constituer le sujet principal d'un dossier à l'ECN. Une première partie permettrait de vérifier les connaissances de base en hématologie, notamment sur les anomalies de l'hémogramme (hyperlymphocytose, mais aussi anémie ou thrombopénie) ou la conduite à tenir devant des adénopathies. Une seconde partie pourrait permettre de vérifier que le principe des examens de laboratoire comme le frottis ou l'immunophénotypage sont bien compris. Enfin, les dernières questions pourraient porter sur la conduite à tenir devant l'apparition de signes généraux évoquant une transformation en lymphome de haut grade, sur le diagnostic d'une anémie hémolytique auto-immune venant compliquer l'évolution ou encore sur la gestion des complications infectieuses spécifiques au terrain immunodéprimé (pneumocystose, par exemple). Si le traitement de la leucémie lymphoïde chronique n'est pas au programme de cet item, les notions concernant la gestion des complications infectieuses (antibiothérapie, vaccinations, substitution en immunoglobulines polyvalentes) sont à l'intersection de plusieurs items, et doivent donc être acquis.

Les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique sont donc à considérer comme des sujets (fortement) immunodéprimés, surtout pendant et après traitement :
– des prophylaxies anti-infectieuses primaires (cotrimoxazole contre le pneumocystis, valaciclovir contre l'herpès simplex virus et le virus varicelle-zona) sont obligatoirement associées aux traitements spécifiques de la maladie, de même que les vaccinations antigrippale et antipneumococcique ;
– une substitution en immunoglobulines polyvalentes est indiquée en cas de complications infectieuses sévères et/ou répétées ;
– enfin, il convient de garder à l'esprit cette fragilité dans la gestion des épisodes d'infection d'allure banale, afin de ne pas méconnaître ou retarder une indication d'antibiothérapie.

2. Complications auto-immunes

Les complications auto-immunes sont caractéristiques, notamment les cytopénies auto-immunes.

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est la plus fréquente : le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct érythrocytaire) est le plus souvent de type IgG (ou IgG + c) (à anticorps chauds). Une anémie hémolytique auto-immune est retrouvée chez 7 à 10 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

Les thrombopénies auto-immunes sont moins fréquentes (1-5 % des patients), et sont surtout difficiles à mettre en évidence.

Les érythroblastopénies auto-immunes sont rares, caractérisées par une anémie totalement arégénérative (réticulocytes < 10 G/L), avec disparition des précurseurs de la lignée rouge dans la moelle.

3. Complications tumorales

Une transformation d'une sous-population clonale de leucémie lymphoïde chronique en un lymphome de haut grade de malignité survient avec une fréquence encore mal connue (2-10 % des patients atteints de LLC) constituant le classique syndrome de Richter. Les signes cliniques et biologiques devant faire suspecter le syndrome de Richter sont ceux usuellement retrouvés au diagnostic de lymphome de haut grade : augmentation rapide de volume d'une ou plusieurs adénopathies, altération de l'état général, sueurs nocturnes, fièvre et/ou perte de poids s'associent à une élévation du taux des LDH et parfois d'un syndrome inflammatoire. L'histologie classiquement décrite recouvre les lymphomes B diffus à grandes cellules (90 % des cas de syndrome de Richter) et les lymphomes hodgkiniens (10 % des cas). Le pronostic de ces transformations est sombre.

Enfin, il est classiquement admis que le risque de cancer est accru chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, sans prédominance d'organe. Il convient surtout d'insister sur la nécessité de ne pas laisser le suivi prolongé et anxiogène de la leucémie lymphoïde chronique détourner l'attention des différents acteurs du soin des autres actions de prévention et de dépistage.

Conclusion

La leucémie lymphoïde chronique est l'hémopathie la plus fréquente. Souvent de découverte fortuite, son évolution est imprévisible et nécessite un suivi spécialisé prolongé. Le rôle des différents acteurs de la prise en charge médicale de ces patients est essentiel pour assurer la gestion des complications infectieuses et pour ne pas méconnaître les complications auto-immunes et tumorales. La gestion de l'anxiété, qui accompagne cette maladie tumorale chronique, et des comorbidités souvent associées à l'âge des patients sont également d'importance.•

R. Lemal et O. Tournilhac déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

POUR EN SAVOIR +

Textes de recommandations.
Haute Autorité de santé / Institut national du cancer
Société française d'hématologie

PRÉVENTION DES RISQUES FŒTAUX

Infection, médicaments, toxiques, irradiation

Dr Jennifer Asmar, Dr Olivier Picone
Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes, France.
o.picone@hopital-foch.org

objectifs

EXPLIQUER les éléments de prévention vis-à-vis des infections à risque fœtal.
PRÉCISER les particularités de la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte et les risques des médicaments durant la grossesse.
DONNER une information sur les risques liés au tabagisme, à l'alcool, à la prise de médicaments ou de drogues (substances psycho-actives), à l'irradiation maternelle pour la mère et le fœtus.

Infection et grossesse

Virus

1. Cytomégalovirus (CMV)

Le CMV est un virus à ADN, du groupe des *Herpers viridæ*. La contamination est interhumaine, directe, et se fait par l'intermédiaire des sécrétions infectées telles que la salive, les urines, les sécrétions corporelles et le sang.

Chez la femme enceinte, l'infection est le plus souvent asymptomatique ou se présente sous forme d'un syndrome pseudo-grippal. Les réinfections et les récurrences sont possibles. Le CMV est responsable de l'infection congénitale la plus fréquente : 1 % des nouveau-nés excrètent du CMV dans leurs urines.

La transmission materno-fœtale se fait par voie hématogène transplacentaire et augmente avec l'âge gestationnel (de 15 % au premier trimestre à 60 % au dernier trimestre). Les formes graves sont essentiellement celles acquises avant 20 semaines d'aménorrhée (SA).

L'infection est asymptomatique dans 90 % des cas à la naissance. Dans ces cas-là, la séquelle essentielle est la perte d'audition dans 5 % des cas. Le CMV est la deuxième cause de troubles auditifs après les causes génétiques. Chez les nouveau-nés symptomatiques, les séquelles peuvent être extrêmement lourdes dans 90 % des cas.

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection, son dépistage systématique pendant la grossesse n'est actuellement pas recommandé. Si un dépistage est réalisé, notamment chez les patientes à risque d'infection, et que la sérologie est négative, il faut la contrôler devant toute fièvre maternelle.

Les grands principes de l'interprétation de la sérologie du CMV pendant la grossesse sont les suivants :
– 1re sérologie IgG-, IgM- : patiente non immunisée, information sur les conseils d'hygiène recommandée +++ ;
– 1re sérologie IgG+, IgM- : immunité anti-CMV mais attention au risque de réinfection. L'information sur les mesures d'hygiène doit quand même être faite ;
– 1re sérologie IgG+, IgM+ : possibilité d'une infection récente, mais aussi d'une présence non spécifique des IgM. Faire une sérologie sur un sérum antérieur qui aurait été gardé (toxoplamose, βHCG…), demander un test d'avidité des IgG pour dater l'infection ;
– 1re sérologie IgG-, IgM+ : début d'infection ou IgM non spécifiques : contrôle de sérologie à faire 3 semaines après ;
– 2e sérologie montrant l'apparition d'IgG alors qu'il n'y en avait pas auparavant : séroconversion. Prise en charge spécifique par un expert.

Il est important de rappeler qu'il n'existe aucun profil sérologique spécifique pouvant faire un diagnostic de réinfection ou de réactivation.

En cas de séroconversion à CMV pendant la grossesse, une amniocentèse peut être proposée en respectant deux critères : après 21 SA et 6 semaines après la séroconversion avec recherche du virus par PCR (*polymerase chain reaction*).

En cas d'amniocentèse négative, la surveillance échographique peut être allégée. En cas d'amniocentèse positive ou si celle-ci n'a pas été réalisée, il est licite de proposer une surveillance échographique tous les 15 jours, voire une IRM vers 32 SA.

Une interruption de grossesse peut être discutée en cas de signes échographiques, en particulier cérébraux.

Dans tous les cas, à la naissance, le CMV est recherché dans les urines du nouveau-né, et en cas de positivité une surveillance de l'audition est réalisée tous les ans jusqu'à l'âge de 6 ans.

Le mot d'ordre est donc la prévention reposant sur des mesures d'hygiène simples qui ont démontré leur efficacité :

– éviter tout contact avec les sécrétions d'enfants en bas âge (un tiers d'entre eux étant porteurs du virus) : ne pas utiliser les mêmes couverts, le même verre, ne pas embrasser les enfants sur la bouche ;
– lavage des mains +++.

2. Herpès génital

Il s'agit d'une des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes, touchant 20 % des femmes. Elle est liée aux herpèsvirus de types 1 et 2 (HSV 1 et 2). HSV1 est le plus souvent associé aux infections buccales, et HSV2 aux infections génitales. De rares cas de transmission *in utero* ont été décrits, aboutissant à des fœtopathies sévères. Un herpès génital maternel au moment de l'accouchement doit faire craindre l'infection néonatale, rare mais gravissime, à l'origine d'une mortalité et de séquelles neurologiques majeures. L'infection du nouveau-né se fait au moment de l'accouchement par le passage dans les voies génitales. Après l'accouchement, les infections du nouveau-né peuvent se faire par contact avec des lésions labiales de la mère ou de l'entourage, qu'il faut éviter.

L'herpès néonatal est associé à un risque majeur de décès ou de séquelles neurologiques par septicémie herpétique ou méningo-encéphalite herpétique.

En cas de présence de lésions herpétiques au moment de l'accouchement, une césarienne de protection fœtale est indiquée.

En cas de primo-infection dans le dernier mois de la grossesse, une césarienne est également indiquée.

En cas de récurrence pendant la grossesse, il faut la traiter la crise par aciclovir ou valaciclovir, et il conviendra de mettre en place un traitement prophylactique le dernier mois de la grossesse.

3. VIH

En France, 0,1 à 0,2 % des femmes enceintes sont VIH+. Le risque de transmission est de 16 % sans traitement, 1 % sous trithérapie.

La grossesse ne modifie pas l'évolution d'une infection maternelle par le VIH, et le VIH ne semble pas avoir d'influence néfaste sur le déroulement de la grossesse. Le risque de transmission est principalement en fin de grossesse et lors de l'accouchement et augmente avec le stade de l'infection (sida déclaré, charge virale élevée, chute du taux de lymphocytes CD4) et en cas de rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré, chorioamniotite. Afin de prévenir l'infection materno-fœtale, le dépistage maternel (sérologies VIH 1 et VIH 2) est systématiquement proposé en début de grossesse et renouvelé en fin de grossesse chez les couples à risque.

Le virus du VIH n'est pas tératogène.

En cas de séropositivité pour le VIH, il faut mettre en place un suivi multidisciplinaire avec une surveillance régulière de la charge virale et du taux de lymphocytes CD4. Un traitement antirétroviral est instauré afin d'obtenir une charge virale indétectable. Le choix des antirétroviraux se fait en lien avec les infectiologues et le centre de pharmacovigilance. Il associe 2 inhibiteurs de la transcriptase inverse, et un inhibiteur de protéases. La césarienne prophylactique n'est pas systématique. Elle est indiquée au cas par cas en fonction de la charge virale. Si celle-ci est négative, un accouchement par voie basse est envisageable tout en évitant tout geste invasif (pH au scalp…). Une perfusion d'AZT n'est plus systématique pendant la durée du travail. L'allaitement maternel est contre-indiqué. Le nouveau-né reçoit un traitement par AZT pour une durée de 6 semaines. Une trithérapie peut lui être prescrite dans certaines situations qui majorent son risque de contamination.

4. Rubéole

Il s'agit d'une pathologie devenue rare de nos jours et dont le mot d'ordre est la prévention par la vaccination généralisée. Cette infection virale à transmission respiratoire ou transplacentaire lors de virémie se présente sous la forme d'un tableau clinique peu spécifique (incubation de 14 jours, phase éruptive débutant sur le visage). La primo-infection rubéoleuse d'une femme enceinte en début de grossesse peut être responsable d'une embryo-fœtopathie grave : la rubéole congénitale (retard de croissance intra-utérin, cardiopathies, anomalies cérébrales, ophtalmologiques, surdité…). Le risque est majeur avant 12 SA et presque nul après 18 SA. Une sérologie maternelle est obligatoire en début de grossesse et est réalisée en cas d'éruption maternelle évocatrice ou de contage.

Le dépistage de la rubéole pendant la grossesse est obligatoire.

Selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en l'absence de contage ou d'éruption, seules les IgG sont dosées au début de la grossesse.

Si elles sont négatives : IgG à 20 SA, dans le même laboratoire. Si elles restent négatives, arrêt de la surveillance et vaccination en post-partum. Si la deuxième sérologie est positive : prendre l'avis d'un laboratoire de référence avant d'annoncer une infection aux parents (il peut exister des pièges d'interprétation).

Si elles sont positives : arrêt de la surveillance, pas de deuxième dosage.

On ne demande des IgM qu'en cas de signe clinique ou de contage.

Il faut aussi retenir les éléments suivants :

– une preuve de sérologie rubéole IgG positive un jour suffit, il est inutile de contrôler lors des grossesses ultérieures (recommandation de l'OMS) ;

Prévention des risques fœtaux

POINTS FORTS À RETENIR

CMV : infection materno-fœtale la plus fréquente, asymptomatique dans 90 % des cas à la naissance, et pourvoyeuse de séquelles auditives dans 5 % des cas. Si l'infection fœtale est symptomatique, le risque de séquelles neurologiques graves est majeur. Il n'existe pas de traitement spécifique et la prévention est indispensable.

Herpès génital : en cas de lésions herpétiques au moment de l'accouchement ou de primo-infection dans le dernier mois de la grossesse, la césarienne est indiquée. En cas de récurrence pendant la grossesse, un traitement par aciclovir est à instaurer et le réitérer lors du dernier mois de grossesse. Réflexe IST +++.

VIH : la transmission en fin de grossesse et lors de l'accouchement est fonction de la charge virale et du taux de CD4. Objectif : instaurer un traitement antirétroviral pour obtenir une charge virale indétectable. Pas de césarienne prophylactique, ni de perfusion d'AZT systématique, contre-indication à l'allaitement.

– en cas de preuve de deux vaccinations, il est inutile de revacciner et de faire des sérologies, la patiente est considérée comme immunisée, quelle que soit sa sérologie (recommandation de l'OMS).

Une infection par la rubéole prouvée avant 18 SA impose la recherche d'une infection fœtale reposant sur la réalisation d'une amniocentèse avec recherche du virus par PCR. Si celle-ci est positive, une surveillance échographique mensuelle est mise en place. La demande d'interruption médicale de grossesse est discutable d'emblée en cas de primo-infection maternelle avant 12 SA.

En cas de doute, il faut absolument analyser les sérologies en collaboration avec les biologistes, avant d'informer la patiente.

5. Hépatite B

En France, 1,5 % des femmes enceintes sont Ag HBs+. Il n'existe pas d'embryofœtopathie liée au virus de l'hépatite B. Son risque est lié à une contamination périnatale. La prévention repose sur la sérovaccination des nouveau-nés de mère Ag HBs+. Le dépistage de l'infection maternelle est obligatoire au 6e mois de grossesse. Il consiste en une recherche de l'antigène HBs.

Sa présence doit faire prescrire :
– un bilan hépatique complet ;
– une sérologie complète de l'hépatite B (Ac anti-HBc, Ac anti-HBe, Ac anti-HBs et recherche des marqueurs de réplication virale (Ag HBe et DNA viral) ;
– un bilan des co-infections : sérologies VHC, VHD, VIH.

Ce bilan permet de différencier une infection maternelle chronique (95 % des cas, et dont le risque de transmission fœtale dépend de la charge virale) d'une infection aiguë (5 % des cas, le plus souvent asymptomatique, mais dont le risque de transmission périnatale est majeur).

En cas de charge virale élevée, un traitement antiviral peut être prescrit à la mère au dernier trimestre de la grossesse.

Le risque est la transmission périnatale du virus et l'infection aiguë (hépatite néonatale) ou chronique du nouveau-né. L'enfant s'infecte le plus souvent au moment de l'accouchement, principalement par exposition au sang et aux sécrétions génitales maternelles contenant du virus (la transmission pendant la grossesse par voie transplacentaire est très rare). Le risque de transmission dépend de la charge virale. La césarienne prophylactique n'est pas justifiée. L'allaitement n'est pas contre-indiqué. La prévention repose sur une prise en charge systématique du nouveau-né de mère Ag HBs+ par la sérovaccination, qui doit être réalisée le plus rapidement possible après l'accouchement.

6. Hépatite C

L'infection touche 1 % des femmes enceintes, souvent associée au VIH, qui augmente son risque de transmission au nouveau-né. Son dépistage (recherche d'anticorps anti-VHC) n'est pas obligatoire au cours de la grossesse, mais doit être demandé en cas de situation à risque (transfusion itérative dans les antécédents, toxicomanie intraveineuse, patiente VIH+). Si le dépistage maternel est positif, il faut préciser la charge virale (recherche de l'ARN viral par PCR) et s'il existe une co-infection VIH. Comme pour l'hépatite B, le risque est la transmission périnatale du virus (surtout au moment de l'accouchement, et il est d'autant plus élevé que la charge virale est importante) et l'infection chronique de l'enfant. La césarienne prophylactique n'a pas d'intérêt, et l'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué sauf existence de crevasses ou saignement du mamelon.

7. Parvovirus B19

Virus à ADN, de la famille des *Parvoviridæ*, il a un tropisme particulier pour les précurseurs érythrocytaires dans lesquels il se réplique, et bloque la maturation des cellules, entraînant une sidération médullaire responsable d'une anémie aiguë. Quarante pour cent des femmes enceintes ne sont pas immunisées contre le parvovirus B19, et 1 % d'entre elles font leur primo-infection pendant leur grossesse. L'infection, sans gravité chez la mère, apparaît sous la forme d'une éruption mal déterminée, mais expose le fœtus à une infection *in utero*, pas voie hématogène transplacentaire, dans 30 % des cas. Les risques fœtaux principaux sont la myocardite virale, l'anémie fœtale, voire dans les cas sévères l'anasarque fœto-placentaire avec risque de mort fœtal *in utero*. Le diagnostic de l'infection maternelle repose sur la sérologie PVB19 et celle de l'infection fœtale sur l'amniocentèse (recherche d'ADN viral par PCR). Il n'existe ni mesures de prévention ni traitement spécifique. En cas de séroconversion pendant la grossesse, un suivi échographique à la recherche de signes d'anémie (vitalité fœtale, vitesses cérébrales…) est

instauré de façon rapprochée pendant 3 mois. En cas d'anémie fœtale, un traitement purement symptomatique reposant sur une transfusion *in utero* est mis en place. Le virus n'est pas responsable de malformations, mais une anémie sévère prolongée peut entraîner des anomalies cérébrales qu'il faut rechercher par échographie et IRM.

8. Varicelle

C'est une infection virale (virus à ADN de la famille des *Herpesviridæ*) à transmission interhumaine directe (par voie aérienne lors de l'inhalation de particules infectieuses ou le contact direct avec une lésion cutanée), extrêmement contagieuse (48 heures avant le rash jusqu'au stade croûteux), mais rare à l'âge adulte et pour qui seules 5 % des femmes enceintes ne sont pas immunisées. Après une incubation de 14 jours, l'infection maternelle apparaît sous la forme d'une éruption maculo-papuleuse prurigineuse, avec intervalles de peau saine, guérissant de façon spontanée en une quinzaine de jours.

L'infection maternelle avant 20 SA peut entraîner un syndrome polymalformatif (retard de croissance intra-utérin, lésions neurologiques, ophtalmologiques, digestives, pulmonaires et musculaires).

En fin de grossesse et en peripartum, l'infection maternelle peut entraîner une varicelle néonatale maligne (éruption généralisée avec lésions ulcéro-hémorragiques, potentielle atteinte viscérale et/ou pulmonaire) avec mortalité élevée.

La pneumopathie varicelleuse, complication la plus fréquente et sévère chez l'adulte, reste rare, mais plus grave chez femme enceinte, avec mise en jeu du pronostic vital.

Le diagnostic est clinique. En cas de doute, c'est l'analyse d'un écouvillonnage d'une lésion en immunofluorescence qu'il faut réaliser.

En cas de contact d'une femme enceinte séronégative avec un sujet infecté, avant 20 SA, il est nécessaire d'instaurer un traitement antiviral préventif par aciclovir, ainsi qu'un traitement par immunoglobulines spécifiques si le contage date de moins de 72 heures. Si l'infection maternelle est confirmée, le traitement est le même et est associé à un suivi échographique fœtal spécialisé et rapproché, à la recherche de signes évocateurs d'embryofœtopathie. À l'approche du terme, une tocolyse pour retarder l'accouchement et permettre à la mère de produire des anticorps se discute. En cas de lésions varicelleuses observées chez la mère dans la période allant de 5 jours avant jusqu'à 2 jours après l'accouchement, l'isolement séparé de la mère et de l'enfant, l'instauration d'un traitement en urgence par aciclovir IV pour une durée de 8 jours pour la mère et l'enfant ainsi qu'un traitement par Ig IV du nouveau-né sont les mots d'ordre de la prise en charge materno-fœtale. Il est indispensable de vacciner toute femme en âge de procréer séronégative en post-partum, après vérification qu'il n'existe pas de grossesse en cours et lui avoir prescrit une contraception efficace pour 3 mois (vaccin vivant atténué contre-indiqué pendant la grossesse).

Parasites

1. Toxoplasmose

En France, 50 % des femmes sont immunisées contre cette infection parasitaire à *Toxoplasma gondii*. L'incidence de la séroconversion pendant la grossesse est de 1,5 %. L'infection maternelle peut être transmise au fœtus par voie transplacentaire responsable d'une toxoplasmose congénitale. L'atteinte fœtale est d'autant plus sévère que l'infection survient tôt pendant la grossesse.

La prévention de la toxoplasmose congénitale repose sur un dépistage sérologique systématique en début de grossesse, puis un suivi sérologique mensuel des femmes séronégatives. Des mesures hygiéno-diététiques simples sont à expliquer aux patientes telles que le lavage des mains après avoir cuisiné, jardiné, avant les repas, le lavage consciencieux des fruits et légumes, bien cuire sa viande, éviter les contacts avec les chats sauvages. En cas de séroconversion maternelle, le risque est la diffusion hématogène et le passage transplacentaire de *T. gondii* pouvant donc infecter le fœtus. Ce risque est très faible en début de grossesse et augmente avec le terme, alors qu'à l'inverse le risque malformatif est maximal en début de grossesse. Toute séroconversion maternelle doit imposer la mise en route d'un traitement par spiramycine. Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale repose sur une amniocentèse (recherche du parasite par PCR, le test d'inoculation à la souris ne se fait plus) dès 18 SA et 4 semaines après la séroconversion maternelle. En cas d'amniocentèse négative, il faut maintenir le traitement par spiramycine jusqu'à l'accouchement. En cas d'infection congénitale, et en l'absence de signes échographiques de fœtopathie, la grossesse est poursuivie et un traitement curatif mis en place : pyriméthamine sulfadiazine. En cas de signes de fœtopathie, une interruption médicale de grossesse peut être discutée. À la naissance, un bilan néonatal reposant sur un examen clinique, une échographie transfontanellaire, un examen placentaire et des sérologies seront systématiquement réalisés.

Bactéries

1. Syphilis

Infection sexuellement transmissible en plein essor, son incubation de 3 semaines est suivie dans 90 % des cas par un chancre génital, indolore, circonscrit, à base indurée, souvent associé à une adénopathie : on parle de syphilis primaire. En l'absence de traitement, le risque est l'évolution en syphilis secondaire puis tertiaire. En dehors de tout traitement, le risque de transmission fœtale est de 50 %. Les principales conséquences fœtales au cours de la grossesse de cette infection sont représentées par les fausses couches tardives, les morts fœtales *in utero*, les retards de croissance, la prématurité et la syphilis congénitale (anasarque, lésions cutanéo-muqueuses, osseuses, polyviscérales). Sa prévention, comme toute infection sexuellement transmissible, repose sur l'éducation des patientes et de

Prévention des risques fœtaux

POINTS FORTS À RETENIR

- Rubéole : dépistage obligatoire pendant la grossesse. Le virus est très tératogène. La prévention repose sur la vaccination universelle.
- Toxoplasmose : dépistage sérologique obligatoire. Importance de la prévention.
- Syphilis : dépistage sérologique systématique. Risque de malformation fœtale intra-utérine, retard de croissance intra-utérin, syphilis congénitale. Réflexe IST.
- Listeria : maladie à déclaration obligatoire. Toute fièvre chez une femme enceinte est une listériose jusqu'à preuve du contraire. Prévention +++.
- Hépatite B : dépistage de l'infection maternelle au 6e mois de grossesse. Sérovaccination des nouveau-nés si la mère est Ag HBs+. Pas de césarienne prophylactique ni de contre-indication à l'allaitement.

leurs partenaires (rapports sexuels protégés…) et le dépistage sérologique systématique (TPHA-VDRL) en début de grossesse, à renouveler en fin de grossesse chez les couples à risque. Le diagnostic, évoqué par la clinique, est confirmé par mise en évidence de *Treponema pallidum* au microscope à fond noir après prélèvement de chancre ou sérologie positive. L'infection maternelle nécessite la mise en place d'un traitement antibiotique par benzathine benzylpénicilline (1 injection intramusculaire de 2,4 millions d'unités). À la naissance sont réalisés un examen clinique complet du nouveau-né, un examen bactériologique du placenta, des sérologies sur prélèvements de sang au cordon. Un traitement antibiotique est instauré si une syphilis congénitale est confirmée.

2. Listériose

C'est une maladie a déclaration obligatoire, due à *Listeria monocytogenes*, bacille Gram+, aéro-anaérobie facultatif, résistante au froid et donc non détruite par la congélation mais uniquement par la pasteurisation, fréquente chez l'animal et transmissible à l'homme par contamination digestive. La femme enceinte est particulièrement sensible à cette infection du fait de la diminution des défenses immunitaires au cours de la grossesse. Cette sensibilité augmente avec le terme. La symptomatologie infectieuse, pauvre, consiste essentiellement en une fièvre isolée. Ainsi, toute fièvre chez une femme enceinte est une listériose jusqu'à preuve du contraire. Peu dangereuse pour la mère, la listériose peut être responsable de chorioamniotite, pouvant entraîner, selon le terme, avortement spontané fébrile, accouchement prématuré fébrile avec un risque de méningo-encéphalite et de septicémie néonatale avec une mortalité très élevée. Il s'agit de la troisième cause de méningite néonatale après *Escherichia coli* et le streptocoque B. Le diagnostic repose sur l'isolement du germe (sur des hémocultures qui sont systématiques devant toute fièvre chez la femme enceinte, avec recherche spécifique de *Listeria monocytogenes)*. Le traitement repose sur une antibiothérapie par voie veineuse, par amoxicilline 6 g/j pendant 21 jours.

Des règles hygiéno-diététiques sont à expliquer aux patientes afin de prévenir l'infection, comme éviter les aliments à risque (charcuterie, fromages de lait cru, fruits de mer, saumon fumé), bien cuire viandes et poissons, se laver les mains fréquemment, vérifier les dates de péremption, respecter la chaîne du froid…). Dans les cas de fièvre, sans hémocultures positives, mais sans autres points d'appel, une antibiothérapie par amoxicilline reste le traitement recommandé.

3. Streptocoque B

C'est un germe (cocci à Gram+) dont la prévalence du portage asymptomatique chez la femme enceinte atteint 10 % et dont les conséquences fœtales potentielles en font un problème de santé publique. En effet, le risque est la survenue de chorioamniotite, d'infections néonatales précoces ou tardives (détresses respiratoires, septicémies, méningites), d'endométrites du post-partum… Son portage est dépisté de façon systématique par prélèvement vaginal, entre 34 et 38 SA, afin de déterminer la nécessité d'un traitement antibiotique per-partum. Le portage du streptocoque B ne présente pas de risque fœtal et nécessite donc un traitement uniquement lors de la rupture des membranes ou en per-partum. L'antibioprophylaxie per-partum (par amoxicilline 2 g puis 1 g/4 h IV tout au long du travail) est recommandée en cas de portage lors de la grossesse mais aussi en cas de bactériurie à streptocoque B au cours de la grossesse, d'antécédent d'infection néonatale à streptocoque B et en l'absence du dépistage de fin de grossesse.

Médicaments et grossesse

Trois pour cent des enfants naissent porteurs d'une malformation pour laquelle les médicaments sont mis en cause dans 5 % des cas.

Tout médicament administré à la mère pendant la grossesse peut avoir des répercussions sur le fœtus, immédiates ou à plus long terme, la barrière fœto-placentaire ayant en pratique un rôle relativement peu important dans la limitation du passage mère-enfant. Tout médicament ayant un poids moléculaire inférieur à 600 UI passe vers le fœtus. De façon générale, les médicaments les plus gros ne passent pas le placenta (héparine, insuline…) et ne posent donc pas de problème.

La pharmacocinétique d'un médicament est modifiée chez la femme enceinte :

– *modification de la résorption gastro-intestinale :* la motilité de l'estomac et de l'intestin est diminuée, le temps de vidange gastrique augmente de plus de 30 %, ce qui ralentit la résorption,

mais la présence du médicament en son site de résorption augmente aussi, augmentant le Cmax ;
– *distribution :* considérablement modifiée en raison de modifications hémodynamiques (augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle) et modification des répartitions des compartiments liquidiens ;
– *élimination rénale :* le débit sanguin rénal double pendant la grossesse, entraînant une majoration de l'élimination rénale des médicaments.

Il n'existe pourtant pas de règles générales à appliquer chez la femme enceinte dans la prescription médicamenteuse pour prendre en compte ces modifications dans la pharmacocinétique.

Le risque tératogène dépend du terme. Trois cas de figures sont identifiables :
– la période allant jusqu'au dixième jour post-conceptionnel où l'atteinte de l'œuf entraîne le plus souvent un avortement spontané précoce ;
– entre 4 et 10 SA, période d'organogenèse, avec un risque tératogène majeur ;
– après 10 SA, où le risque n'est plus tératogène, les organes étant déjà formés mais concernant plutôt le développement, la maturation fœtale.

Voici quelques exemples de médicaments à retenir. En cas d'exposition, il faut se référer aux données les plus récentes sur le médicament en question, à la dose, à la durée et au moment d'exposition. Au moment de discuter tout médicament pris de façon chronique chez une femme enceinte, il faut prendre en compte la balance entre les avantages du traitement pour la mère et les risques pour le fœtus, et informer la patiente.

Cette liste n'est pas exhaustive. La prescription de médicaments pendant la grossesse doit refaire discuter le rapport bénéfice-risque au cas par cas en fonction des pathologies maternelles. Dans ce cadre, des consultations préconceptionelles sont indispensables, en collaboration avec le spécialiste et concerné (psychiatre, cardiologue, neurologue…). Il faut toujours privilégier le médicament le plus ancien pour lequel on a le plus de recul et ne laisser en place que les médicaments indispensables. En cas de doute, se référer au site spécifique **www.lecrat.org**.

Médicaments tératogènes

1. Isotrétinoïne et acitrétinoïne

Il s'agit de dérivé de la vitamine A, indiqués dans les acnés sévères, avec un effet tératogène majeur et donc formellement contre-indiqué pendant la grossesse. Sa prescription nécessite un test de grossesse sérique négatif préalable, datant de moins de 3 jours et qui est répété un mois après le début du traitement, puis tous les 2 mois jusqu'à la cinquième semaine après l'arrêt du traitement. La prise d'une contraception efficace, débutant un mois avant le traitement, et ne se terminant qu'après un mois post-traitement est indispensable.

Les malformations pouvant être dues à ces médicaments sont cérébrales, cardiaques, squelettiques.

En cas de grossesse, une interruption médicale de grossesse peut être envisagée d'emblée.

2. Valproate de sodium

Ce traitement neurologique est à l'origine d'anomalies de la fermeture du tube neural et est contre-indiqué pendant la grossesse. Il peut également être à l'origine de malformations de la face et des membres. S'il ne peut être arrêté, il doit être associé à une prescription d'acide folique, et des échographies doivent être orientées vers une recherche d'anomalie de fermeture du tube neural.

3. Lithium

Pourvoyeuse de malformations cardiaques dans 5 % des cas, la prise de lithium pendant la grossesse nécessite la réalisation d'échographie fœtale cardiaque spécialisée.

4. Antivitamine-K

Formellement contre-indiquée au premier trimestre de grossesse (car à l'origine d'un risque d'embryopathie) et au troisième trimestre (pourvoyeur d'un risque hémorragique périnatal), leur prescription n'est envisageable qu'au deuxième trimestre. Au premier trimestre, ils peuvent être responsables du « *warfarin syndrome* » : dysmorphie faciale, hypoplasie des dernières phalanges, calcifications osseuses, anomalies cérébrales. En cas d'exposition, des échographies orientées et une IRM doivent être réalisées.

5. Misoprostol

Médicament fréquemment utilisé en gynécologie au premier trimestre pour provoquer l'évacuation de grossesses arrêtées, cette prescription est hors AMM. Si la grossesse est évolutive, ce médicament peut induire un syndrome de Moebius : paralysie centrale des 6e et 7e paires crâniennes, rétrognathie, trismus, anomalies distales des membres.

6. Immunsupresseurs : mycophénolate

Il existe un risque de fausse couche dans 50 % des cas, malformations des oreilles, fente labio-palatine, micrognathie. Ce médicament doit être associé à une contraception efficace. Chez les patientes sous immunosuppresseurs, une consultation préconceptionelle est indispensable pour changer de traitement.

7. Antithyroïdiens de synthèse

Ces médicaments sont à l'origine d'aplasies du cuir chevelu, d'atrésies des choanes, voire de dysmorphies faciales, d'omphalocèle, de laparoschisis. Il peut également y avoir des goitres fœtaux.

Médicaments à risque fœtal

1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ils sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse car pourvoyeurs de complications maternelles (ils aggravent l'hypovolémie maternelle dans le cadre de la pré-éclampsie) et d'insuffisance rénale fœtale définitive.

2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils sont à éviter pendant la grossesse mais surtout formellement contre-indiqués au troisième trimestre car pourvoyeurs de mort fœtales *in utero*, de fermetures prématurées du canal artériel, de détresses respiratoires néonatales, d'insuffisances rénales fœtales…

Prévention des risques fœtaux

POINTS FORTS À RETENIR

- Streptocoque B : portage dépisté de façon systématique par prélèvement vaginal entre 34 et 38 SA.
- Varicelle : un contact datant de moins de 72 heures, d'une femme enceinte séronégative, avant 20 SA, impose un traitement par immunoglobulines et aciclovir. Vaccination des femmes en âge de procréer non enceintes +++.
- Médicaments contre-indiqués pendant la grossesse : acide valproïque, acitrétinoïne, antimitotiques, isotrétinoïne, misoprostol, thalidomide, AINS après le premier trimestre, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, cyclines, aminosides, quinolones…
- Syndrome d'alcoolisation fœtale, drogues, tabac : importance de l'interrogatoire et de la prévention. Prise en charge multidisciplinaire+++.
- Irradiations : risques quasi nuls en radiodiagnostic.

Médicaments à risque néonatal

1. Inducteurs enzymatiques (phénobarbital/phénitoïne/carbamazépine)

Ils agissent sur le métabolisme des vitamines K et D et sont donc pourvoyeurs de syndromes hémorragiques précoces et d'anomalies du bilan phosphocalcique. Ils ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse mais nécessitent une supplémentation quotidienne en vitamine K orale pendant le dernier mois de grossesse et en vitamine D le dernier trimestre.

2. Bêtabloquants

Les bêtabloquants augmentent le risque d'insuffisance cardiaque néonatale, mais aussi de bradycardie et d'hypoglycémie. De rares cas de retard de croissance ont été décrits. Leur prise pendant la grossesse impose une surveillance néonatale de 3 jours.

3. Antibiotiques contre-indiqués pendant la grossesse

Il s'agit des tétracyclines, des aminosides (ototoxiques), des quinolones.

Vaccins

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant la grossesse. Il s'agit des vaccins contre le BCG, la rubéole, la rougeole, les oreillons (ROR), la fièvre jaune et la varicelle. Les femmes séronégatives seront donc vaccinées dans le post-partum.

Attention ! les vaccinations contre la grippe, le tétanos, la poliomyélite, la rage et l'HPV sont réalisables pendant la grossesse.

Intoxication et grossesse

Tabac

Véritable problème de santé publique, la consommation tabagique de la femme enceinte reste en augmentation. Plus de 25 % des femmes enceintes fument, et un quart poursuivent leur consommation pendant la grossesse. Pourtant, les complications per-gravidiques sont significativement diminuées par un sevrage tabagique avant, voire même pendant, la grossesse. Les principaux constituants de la fumée du tabac passent la barrière placentaire, ce qui explique le risque pour le fœtus.

Avant même la grossesse, il est important de savoir que le tabac est responsable d'une diminution importante de la fécondité, en diminuant la réserve ovarienne et par le biais d'un effet anti-œstrogénique de la nicotine. Cet effet, associé à la toxicité directe de la nicotine, altère la mobilité tubaire et explique un risque relatif de grossesse extra-utérine deux fois plus important que chez les non-fumeuses.

Le monoxyde de carbone, ayant une affinité pour l'hémoglobine supérieure à celle de l'oxygène, entraîne la formation de carboxyhémoglobine responsable d'une hypoxémie fœtale et des complications obstétricales. Le taux de fausses couches spontanées précoces, multiplié par 2 chez la fumeuse, serait dû à une altération ovocytaire, de la qualité de l'endomètre, ainsi qu'à une diminution du flux sanguin utérin. Le risque relatif d'accouchement prématuré, et de rupture prématurée des membranes est également multiplié par 2 chez les consommatrices. Celle-ci, associée à la diminution du débit sanguin placentaire par altération des artères villeuses et à un effet toxique fœtal direct, est responsable d'une diminution du poids fœtal, proportionnelle à la consommation tabagique, voire d'un retard de croissance intra-utérin. Le taux d'anomalies placentaires comme le placenta praevia (secondaire à une hypertrophie placentaire en réponse à l'hypoxémie fœtale), l'hématome rétro-placentaire (par nécrose déciduale ischémique) est multiplié par deux. Enfin, 11 % des malformations fœtales intra-utérines seraient attribuables au tabac. Il faut noter que la majorité des ces complications sont dose-dépendantes.

Après la naissance, le tabac est également mis en cause dans la mort subite du nourrisson, dont le risque relatif est multiplié par 2 chez les fumeuses. Il est également mis en cause dans le sur-risque d'infections respiratoires basses et les otites de l'enfant, et dans l'obésité de l'adolescent.

Il faut donc encourager le sevrage tabagique, chez les femmes désirant une grossesse comme chez les femmes déjà enceintes. Il faut adresser ces patientes en consultation spécialisée avec un tabacologue pour évaluer leur degré de dépendance, instaurer une thérapeutique adaptée (traitement nicotinique substitutif si nécessaire) et un suivi afin d'éviter les syndromes de sevrage et les risques de rechute. 75 % des femmes rechutent dans la première année après l'accouchement.

Alcool

L'alcool, qui traverse la barrière placentaire, possède un effet tératogène et neurotoxique sur les structures cérébrales fœtales, quel que soit l'âge gestationnel. Contrairement au tabac, il ne semble pas y avoir d'effet dose-dépendant et une consommation même modérée et ponctuelle pendant la grossesse peut entraîner des risques fœtaux importants. C'est le syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF).

Le syndrome d'alcoolisme fœtal associe 4 éléments à des degrés divers :
– retard de croissance (80 %) ;
– dysmorphie crânio-faciale : ensellure nasale prononcée, nez court ; lèvre supérieure mince et convexe avec philtrum allongé, menton petit, étroit, fentes palpébrales étroites, oreilles basses, mal ourlées ;
– malformations dans 10 à 30 % des cas : spina bifida, agénésie du corps calleux, malformations cardiaques, fentes labio-palatines ;
– retard mental, qui peut être isolé.

Première cause de retard mental non génétique, le syndrome d'alcoolisation fœtale touche 1 naissance sur 3000. La gravité de l'atteinte fœtale est fonction de la dose ingérée, la durée d'exposition et du terme de la grossesse, bien qu'une intoxication aiguë semble également dangereuse. La consommation d'alcool et sa quantité sont recherchées à l'interrogatoire chez toutes les femmes enceintes au cours du suivi de grossesse. Au moindre doute, on réalise des examens biologiques comprenant alcoolémie, gamma GT et VGM, tous deux augmentés dans le cadre d'une consommation chronique, se normalisant après plus de 2 mois de sevrage. La patiente doit être adressée à un spécialiste addictologue. L'objectif est une consommation nulle d'alcool pendant toute la grossesse.

L'interrogatoire est la clé du dépistage. Il doit être intensifié en présence des situations cliniques suivantes : antécédent de syndrome d'alcoolisme fœtal, contexte de toxicomanie, contexte de violences conjugales, d'abus sexuels, tabagisme important, anomalie échographique.

L'utilisation d'une aide médicale au sevrage est possible (acamprosate). Il faut rechercher une carence vitaminique associée, la prise d'autres toxiques, envisager une prise en charge sociale de l'enfant à venir, prévenir les pédiatres. La surveillance échographique doit être adaptée. Au moment de l'hospitalisation, une prévention du *delirium tremens* doit être réalisée.

Drogues

La consommation de drogues pendant la grossesse est lourde de conséquences autant pour la mère que pour le fœtus, avec un risque de séquelles majeures. Les femmes enceintes consommatrices de drogues illicites sont essentiellement des polyconsomatrices, combinant de façon très variable des opiacés, du cannabis, de la cocaïne et du crack, des amphétamines, des médicaments détournés (benzodiazépines). À ces consommations s'ajoutent fréquemment l'alcool et le tabac.

Ces grossesses sont donc à haut risque et nécessitent un suivi particulier, rapproché, multidisciplinaire, si possible en centres spécialisés. Un soutien psychosocial est indispensable ainsi qu'une prise en charge par les services de protection maternelle et infantile (PMI) associant assistantes sociales, médecins, sages-femmes, puéricultrices. En effet, il ne faudra pas négliger les risques d'attachement mère-enfant.

1. Opiacés (héroïne, méthadone, morphine)

Les opiacés ayant un effet antigonadotrope et hyperprolactinémiant, ils sont souvent responsables d'une aménorrhée, ce qui peut entraîner, lors d'une grossesse, un retard au diagnostic et donc à la prise en charge. La consommation de drogues par voie intraveineuse est pourvoyeuse d'infections telles que le VIH, le VHC, le VHB et donc d'un risque accru de transmission néonatale. Le risque d'avortements spontanés est également augmenté. A été également observée une augmentation du risque relatif de retard de croissance intra-utérine, d'accouchements prématurés (augmentation des contractions utérines pendant les périodes de manque), de malformations fœtales intra-utérines, et de la mortalité périnatale. Les opiacés ne sont pas tératogènes. À la naissance, le risque majeur pour le nouveau-né est le syndrome de sevrage caractérisé par des troubles respiratoires (apnées, tachypnée), neurologiques (convulsions, troubles du comportement et de la déglutition) et digestifs (diarrhées pouvant aller jusqu'à la déshydratation). En cas de toxicomanie à l'héroïne, la mise en route d'un traitement de substitution par méthadone ou buprénorphine.

2. Cocaïne, crack

La cocaïne, source de perturbations hémodynamiques maternelles telles que des poussées hypertensives et un effet vasoconstricteur important, est responsable d'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'œdème aigu du poumon, de fausses couches spontanées, de pré-éclampsie, d'hématomes rétroplacentaires, de placenta prævia… L'hypoperfusion placentaire est responsable d'un sur-risque fœtal de retard de croissance intra-utérin, d'accouchements prématurés. L'effet neurotoxique direct de la cocaïne est source de malformations fœtales, de séquelles

Message de l'auteur

Les questions peuvent être axées sur la prévention, qui apparaît plus importante que les conduites à tenir qui, elles, sont plus du domaine du spécialiste.
Il est facile de faire tomber une question sur l'irradiation ou les médicaments au cours d'un dossier transversal.

neurologiques et psychomotrices. Le risque de mort subite du nourrisson est également augmenté. L'allaitement est strictement contre-indiqué, la cocaïne passant dans le lait maternel.

3. Cannabis (tétrahydrocannabinol)

Drogue la plus consommée en France, le cannabis possède des effets tératogènes pour de grandes consommations. La consommation occasionnelle de la femme enceinte serait moins risquée pour l'enfant que la consommation régulière, ce qui ne signifie pas pour autant qu'elle est sans risque et la consommation de cannabis doit être proscrite pendant la grossesse. Il a été observé chez les enfants de mères consommatrices un surrisque de retard de croissance intra-utérin, de prématurité. Les consommatrices présentent davantage de facteurs de risque de retard de croissance intra-utérin, tels que la dénutrition, un suivi obstétrical de mauvaise qualité, la consommation associée d'autres toxiques (tabac, etc.). Il est important de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque et non seulement la consommation de cannabis. Des troubles du comportement du nouveau-né sont également observés les premiers jours de vie (troubles du sommeil et hyperexcitabilité) justifiant une surveillance pédiatrique rapprochée. Le taux de mort subite du nourrisson est également majoré, et certaines études mettent en avant des conséquences sur l'enfant à naître jusqu'à son adolescence comme des difficultés d'apprentissage à 10 ans, des problèmes d'attention, de planification, une diminution des capacités de jugement. L'utilisation du cannabis doit être proscrite pendant la grossesse.

Irradiation et grossesse

Les mécanismes délétères des rayonnements ionisants sont de deux types :

- la mort cellulaire, à partir d'un seuil de 100-200 mGy. Les neurones sont sensibles à partir de 100-200 mGy avec une relation dose-effet à partir de 500 mGy. La période de sensibilité maximale est de 10 à 27 SA. Entre 10 et 17 SA, on note une diminution sévère du QI, avec un risque de 40 % d'aliénation mentale à partir de 1 000 mGy. Entre 18 et 27 SA, période de migration neuronale, la diminution du QI est moins importante. Les autres organes sont mieux préservés. Une irradiation très sévère peut entraîner un retard de croissance intra-utérin, et à l'extrême une mort *in utero* ;
- les lésions de l'ADN : augmentation de 40 % du risque de leucémie ou augmentation du risque de cancer, sans effet seuil reconnu.

C'est la dose précisément arrivée à l'utérus qui est délétère. Lorsque l'utérus n'est pas directement dans le champ d'irradiation, cette dose est souvent très faible. Le radiologue ou le radiothérapeute peuvent calculer ces doses.

L'irradiation naturelle est de l'ordre de 2 mGy/an. L'irradiation médicale moyenne est de 0,5 mGy/an, de différent type : radiodiagnostic (radiographie classique, scanner), médecine nucléaire (injection de produit radioactif dans l'organisme : scintigraphie au technécium, à l'iode), radiothérapie (irradiation à hautes doses de lésions malignes, formellement contre-indiquée pendant la grossesse).

Le risque sur le fœtus dépend de l'âge gestationnel. Jusqu'à 10 jours post-conceptionnels, on parle de loi du « tout ou rien ». Une atteinte de l'œuf dans cette période entre fécondation et implantation entraîne une fausse couche. Une irradiation supérieure à 10 cGy, entre 4 et 10 SA, période d'organogenèse, pourrait être responsable de malformations. En pratique, l'irradiation diagnostique n'atteint pas ce niveau, et a donc très peu de risques d'entraîner des malformations d'organes. Après 10 SA, le risque malformatif est inexistant. Le risque, à cette période de neurogenèse, si l'exposition est supérieure à 50 cGy serait une atteinte du système nerveux central avec retard mental séquellaire. Pour des irradiations faibles avec une dose-gonade < 10 cGy, les risques de malformations congénitales et de cancers radio-induits sont insignifiants.

Voici quelques exemples de doses moyennes : cliché standard de l'abdomen : 1,4 mGy ; urographie intraveineuse : 1,7 mGy ; scanner rachis lombaire : 2,4 mGy.

La réalisation d'une série de clichés centrés sur le rachis lombaire puis d'un scanner délivré en moyenne 4,1 mGy. On est donc loin de la limite des 100 mGy au-dessus de laquelle existe un risque avéré pour le fœtus.

Que faire en cas de découverte d'une grossesse après un radiodiagnostic ? Rassurer la patiente. Même en cas d'irradiation directe de l'utérus, la dose délivrée dépassera exceptionnellement les 100 mGy.

En conclusion, au cours de la grossesse et chez les femmes allaitantes, il est recommandé, par mesure de prévention, d'éviter de réaliser des examens radiologiques. Pourtant, ils sont licites en cas de nécessité médicale et obstétricale si aucun autre examen non irradiant ne peut les remplacer.•

J. Asmar et O. Picone déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

POUR EN SAVOIR +



Monographie
Maladie chroniques et grossesse
Rev Prat 2012;62(7):911-5

Dossier
Risques des radiations ionisantes
Rev Prat 2015;65(1):73-98

larevuedupraticien
314, Bureaux de la Colline,
92213 Saint-Cloud Cedex
Tél. : 01 55 62 68 00 Fax : 01 55 62 68 12
revprat@gmsante.fr
www.larevuedupraticien.fr

DIRECTION DES RÉDACTIONS MÉDICALES
RÉDACTEUR EN CHEF
Jean Deleuze
Rédacteur en chef adjoint
Marie-Aude Dupuy
Secrétariat de la rédaction
Patricia Fabre
COMITÉ DE LECTURE ET DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE
Jean-Noël Fiessinger, Jean-Michel Chabot, Jean-François Cordier, Claude-François Degos, Richard Delarue, Jean Deleuze, Olivier Fain, Bernard Gavid, Alexandre Pariente, Alain Tenaillon
ONT COLLABORÉ À CE NUMÉRO
Hélène Esvant, Sébastien Rivière
RELECTEURS ET CONSEILLERS SCIENTIFIQUES 2014-2015
P. Bartolucci, J. Belaisch-Allart, J.-F. Bergmann, P. Bey, O. Bouchaud, B. Cariou, D. Choudat, P. Couratier, N. Danchin, Y. Dauvilliers, X. Deffieux, J.-C. Delchier, J.-R. Delpero, F. Desgrandchamps, F. Doz, I. Durrieu, J.-P. Fermand, M. Ferreri, T. Girard, C. Glorion, O. Gout, C. Gras-Le Guen, P. Guggenbuhl, A. Hartemann, D. Houssin, K. Hoang-Xuan, C. Isnard-Bagnis, X. Jouven, D. Lebeaux, V. Leblond, C. Lepage, O. Lortholary, G. Meyer, J.-F. Nicolas, J. Orgiazzi, P. Parize, É. Pautas, L. Peyrin-Biroulet, P.-F. Plouin, G. de Pouvourville, B. Riou, C. Robert, M. Tauber, C. Tourette-Turgis, P. Yeni
COMITÉ D'HONNEUR
Dominique Laplane
RÉDACTION EN CHEF TECHNIQUE
Chantal Trévoux (6806) ctrevoux@gmsante.fr
Directrice artistique
Cécile Formel (6928) cformel@gmsante.fr
Secrétaires de rédaction
Cristina Hoareau, Julie Pauly
Rédacteurs-réviseurs
Virginie Laforest, Jehanne Joly
Conception graphique
A noir, www.anoir.fr

larevuedupraticien®
est une publication de GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS
Principal actionnaire : ATMED SAS
www.globalmediasante.fr

GMSANTÉ Global Média Santé

Capital de 4 289 852 euros
Durée de 99 ans à compter du 30.03.99
ISSN : 0035-2640 - Dépôt légal à parution
N° de commission paritaire : 0217 T 81658
Impression : SIEP, 77590 Bois-le-Roi

DIRECTION GÉNÉRALE-DIRECTION DES PUBLICATIONS
Alain Trébucq (6903) atrebucq@gmsante.fr
CONTRÔLE FINANCIER
Corine Vandenbroucke (6852)
cvandenbroucke@gmsante.fr
DIRECTION MARKETING
Tatiana de Francqueville (6904)
tdefrancqueville@gmsante.fr
Responsable marketing et communication
Stéphanie Richard (6977) srichard@gmsante.fr
MEDICAL EDUCATION
Valériane Cariou (6818) vcariou@gmsante.fr
Chef de publicité
Nadia Belehssen (6808) nbelehssen@gmsante.fr
DIRECTION COMMERCIALE
Séverine Berquin (6913) sberquin@gmsante.fr
Directeurs de clientèle
Éric Durand (6886) edurand@gmsante.fr
Élodie Gauchet (6617) egauchet@gmsante.fr
Chefs de publicité
Agnès Chaminand (6962) achaminand@gmsante.fr
Maria Costa (6881) mcosta@gmsante.fr
Directrice de projets
Cécile Jallas (6915) cjallas@gmsante.fr
Emplois et carrières
Irène Rakotoharime (6957) irakoto@gmsante.fr
RESPONSABLE DU MARKETING-BUSINESS DÉVELOPPEMENT
Solange Quina (6945) squina@gmsante.fr
Chef de publicité
Brigitte Schifano (6838) bschifano@gmsante.fr
Chef de projets Internet
Mélanie Macé (6811) mmace@gmsante.fr

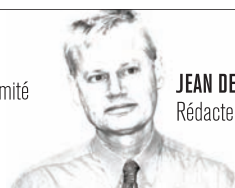
ABONNEMENTS
Abonnement France 1 an : 180 e
CCP Paris 202 A (Global Média Santé SAS)
Tél. : 01 55 62 69 75 ; 01 55 62 69 41
Fax : 01 55 62 69 56 abo@gmsante.fr



ALAIN TRÉBUCQ
Directeur général



JEAN-NOEL FIESSINGER
Directeur du comité de rédaction



JEAN DELEUZE
Rédacteur en chef

L'ÉDITORIAL

Une nouvelle *Revue du Praticien*

Ce numéro inaugure une nouvelle formule de *La Revue du Praticien*, plus proche de vos attentes et de vos nouvelles habitudes de lecture et plus ancrée dans une actualité médicale désormais en perpétuel bouleversement.

Le nombre de sujets traités a été augmenté afin que chacun, quel que soit son mode d'exercice ou sa spécialité, puisse y trouver davantage de contenus correspondant à ses préoccupations. Les deux grands *Dossiers thématiques*, marque de fabrique de *La Revue* depuis sa création en 1951, développeront une approche plus focalisée dans le but de mieux contribuer à l'amélioration des pratiques médicales. *Les hypersensibilités médicamenteuses* et *la mort subite,* qui sont deux thèmes majeurs, par leur fréquence et leur gravité, illustrent ici cette nouvelle orientation.

Deux articles axés sur la maîtrise de la thérapeutique inaugurent les numéros, un *Cahier d'imagerie* apparaît, ainsi que deux nouvelles rubriques : *Le cas clinique du mois,* pour montrer à partir d'une observation le cheminement intellectuel qui doit conduire à résoudre le problème posé, et *Ce qui est nouveau en…,* qui est une analyse rétrospective des avancées récentes dans une spécialité. Quant à la *Revue de presse*, nous l'avons voulue désormais factuelle pour vous signaler les études les plus importantes parues dans la presse médicale internationale.

Mais il s'agit aussi de rendre compte des débats sociétaux dans lesquels s'inscrivent la réflexion et l'action médicale. C'est pour cela que nous avons, dans la rubrique *En débat*, augmenté aussi le nombre de tribunes sur des grands sujets d'actualité, et que nous publions désormais chaque mois, sous l'intitulé *Santé et Société*, des synthèses sur des thématiques essentielles concernant la santé publique, l'économie de la santé ou les sciences humaines, thématiques dont il est essentiel que les médecins décryptent les enjeux tant ceux-ci ont un impact sur leur exercice et la prise en charge des malades. Apparaît également une rubrique consacrée aux patients : *Vivre avec…* rédigée avec les associations, dans le but d'exposer un problème particulier auquel se heurtent les personnes atteintes d'une maladie chronique.

Les items des ECN font désormais l'objet d'une édition exclusivement numérique en lien, sur le site web de *La Revue*, avec un espace étudiant dédié et enrichi qui voit à chaque item correspondre de nombreux compléments. Un sommaire spécifique dans ce numéro permet aux médecins qui souhaitent lire ces items de les retrouver facilement dans le fonds documentaire de *La Revue* sur notre site.

Le monde des médias, et particulièrement la presse, est entré dans une extraordinaire période de mutation faite à la fois de perspectives enthousiasmantes mais aussi de risques majeurs pour la survie des titres, tant les contraintes se multiplient, alors que le modèle économique de la dématérialisation des contenus est encore très incertain. Face à de tels défis et au-delà des changements indispensables de formule, les valeurs qui fondent l'engagement de *La Revue du Praticien* – qualité de ses auteurs, de ses articles et de ses processus de relecture, indépendance rédactionnelle et transparence des liens d'intérêts –, restent les mêmes dans un contexte où nos ressources sont très majoritairement liées aux abonnements et donc à la fidélité de votre lecture sur le papier, le web, sur tablette ou sur smartphone. Soyez-en remerciés !